

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e
Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali

Direttore: Dott.ssa Anna Maria Cattelan

TESI DI LAUREA

*Pattern clinici del COVID-19 in rapporto allo stato
vaccinale: studio prospettico*

Relatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Baldo

Correlatori: Dott.ssa Anna Maria Cattelan

Dott.ssa Lolita Sasset

Laureanda: Francesca Gianolla

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE VIROLOGICHE DI SARS-CoV-2	7
1.1.1. Fase iniziale della pandemia e diffusione di SARS-COV-2.....	7
1.1.2. Classificazione virologica.....	8
1.1.3. Caratteristiche strutturali di SARS-COV-2 e fisiopatologia	10
1.1.4. Trasmissione	11
1.1.5. Varianti genomiche	12
1.2. PRESENTAZIONE CLINICA DEL COVID-19	15
1.2.1. Infezione asintomatica	15
1.2.2. Infezione sintomatica.....	16
1.2.3. Complicanze dell'infezione	18
1.2.4. Comorbidità e fattori di rischio associati alla progressione della malattia	22
1.2.5. WHO Clinical Progression Scale	23
1.3. DIAGNOSI	26
1.3.1. Test molecolari, antigenici e sierologici.....	26
1.3.2. Esami ematochimici	26
1.3.3. Imaging.....	27
1.4. TERAPIA.....	28
1.4.1. Terapie nel paziente ospedalizzato	28
1.5. VACCINI ANTI COVID-19	32
1.5.1. Processo di sviluppo e autorizzazione dei vaccini anti COVID-19	33
1.5.2. Tipologie di vaccino	35
1.5.3. La campagna vaccinale in Italia	36
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	39
3. MATERIALI E METODI.....	41

3.1.	DISEGNO DELLO STUDIO E CRITERIO DI INCLUSIONE DEI PAZIENTI	41
3.2.	RACCOLTA DEI DATI	41
3.3.	DEFINIZIONI IMPIEGATE.....	42
3.4.	ANALISI STATISTICA	43
4.	RISULTATI	45
4.1.	ANALISI DESCRITTIVA.....	45
4.1.1.	Andamento dei ricoveri	45
4.1.2.	Stato vaccinale della popolazione e distribuzione dei tipi di vaccino	46
4.1.3.	Caratteristiche demografiche della popolazione in esame.....	47
4.1.4.	Comorbidità e fattori di rischio di progressione della popolazione.....	48
4.1.5.	Valutazione della gravità del quadro clinico da COVID-19.....	50
4.1.6.	Distribuzione e prevalenza delle complicanze acute del COVID-19.....	52
4.1.7.	Prevalenza dei ricoveri in terapia intensiva e in subintensiva e caratteristiche anagrafico-cliniche dei soggetti ricoverati	55
4.1.8.	Informazioni sul decorso: durata dei ricoveri, tempo di negativizzazione e tempo dalla positivizzazione al ricovero	57
4.1.9.	Distribuzione delle terapie impiegate	57
4.1.10.	Distribuzione degli esiti del ricovero	59
4.2.	ANALISI DELLE CORRELAZIONI	61
4.2.1.	Correlazioni tra fattori di rischio e parametri descrittivi del decorso dell'infezione da SARS-CoV-2	61
4.2.2.	Correlazioni tra fattori di rischio e gli esiti del ricovero.....	66
4.2.3.	Correlazioni tra fattori di rischio e ricovero in Unità di Terapia Intensiva.....	70
5.	DISCUSSIONE.....	75
6.	CONCLUSIONI.....	87
	BIBLIOGRAFIA.....	89

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) è un virus della famiglia dei Coronaviridae la cui diffusione a livello mondiale ha portato l'OMS a dichiarare l'11 marzo 2020 lo stato di pandemia, pandemia che, a più di due anni dai primi casi, è ancora in corso con più di 500 milioni di casi registrati e più di 6 milioni di decessi.

La malattia da SARS-CoV-2, denominata COVID-19 (Coronavirus Disease-19), si presenta con un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalla assenza di sintomi alla malattia severa con una mortalità elevata. Data la potenziale gravità della malattia e le importanti conseguenze socioeconomiche della pandemia, sin da subito la comunità scientifica ha indirizzato gli sforzi verso la creazione di vaccini che potessero proteggere dalle forme di COVID-19 più severe, riuscendo in tempi rapidi a produrre vaccini e ad attivare una campagna vaccinale senza precedenti.

OBIETTIVI: Analizzare il pattern clinico e le caratteristiche epidemiologiche tra i pazienti non vaccinati e i pazienti vaccinati contro SARS-CoV-2 ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2.

MATERIALI E METODI: Per ogni soggetto sono stati riportati dati demografici, comorbidità e fattori di rischio e informazioni specifiche sul decorso valutando gli indici di gravità cliniche e complicanze. Le informazioni sullo stato vaccinale sono state raccolte consultando l'archivio del Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale regionale (SIAVr).

I dati sono stati analizzati mediante test statistici come il test chi-quadrato, il test t di Student o l'one-way ANOVA test per valutare, rispettivamente, differenze tra percentuali e tra medie fra due o più gruppi. Sono state adottate regressioni multivariate lineari o logistiche per valutare l'impatto di possibili fattori di rischio su determinati outcome o sul valore di specifici parametri. Nel caso di classificazione, si sono calcolati gli OR univariati e gli adjOR multivariati con relativi intervalli di confidenza (IC) al 95% e p-value, mentre per le regressioni lineari si sono riportati i coefficienti β stimati dal modello con relativi IC al 95% e p-value.

RISULTATI E DISCUSSIONE: Sono stati inclusi 461 pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 da fine marzo ad inizio dicembre 2021 nell'U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova: 293 pazienti risultano non vaccinati (63,6%) mentre 168 (36,4%) hanno ricevuto il ciclo vaccinale in modo completo o parziale. Dall'analisi sono emerse delle differenze statisticamente significative tra le due popolazioni in termini di severità della malattia da COVID-19 e di caratteristiche anagrafico-cliniche. Nel campione sono stati osservati 42 decessi di cui 34 sono stati registrati come causati dal COVID-19. Tra i soggetti vaccinati è stata rilevata una prevalenza maggiore di quadri clinici di grado moderato di COVID-19 con punteggio mediamente più basso della WHO Clinical Progression Scale (β (95% IC)= -0,3 (-0,6; -0,1), $p=0,013$), un rischio minore di morte (vaccinazione completa adjOR 95% IC = 0,1 (0 - 0,9), $p = 0,037$; vaccinazione parziale adjOR 95% IC = 0,4 (0,2 - 0,9), $p = 0,032$), una minore probabilità di ricovero in terapia intensiva (OR (95% IC) = 0,5 (0,3 - 0,8), $p=0,006$) e una durata del tempo di negativizzazione mediamente più breve rispetto ai soggetti analizzati non vaccinati (β (95% IC)= -2,5 (-4,8; -0,2), $p=0,033$).

Sono stati studiati alcuni fattori di rischio correlati alla progressione del COVID-19 presenti nella popolazione in studio indipendentemente dallo stato vaccinale: le classi più avanzate di età e la presenza di ipertensione arteriosa risultano correlati sia a punteggi del WHO Clinical Progression Scale mediamente più elevati che ad una maggiore durata del ricovero e della positività. La presenza di obesità risulta associata a punteggi più elevati della WHO Clinical Progression Scale, ad una maggiore durata media del ricovero e ad un rischio più alto di ricovero in terapia intensiva. I soggetti con diagnosi di cancro attivo risultano essere ricoverati e rimanere positivi mediamente per un numero di giorni maggiore.

CONCLUSIONE: Lo studio sottolinea il ruolo della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nella protezione dai quadri più severi della malattia: tra i vaccinati i quadri severi di COVID-19 e i ricoveri in terapia intensiva sono risultati essere in numero significativamente minore, la durata della positività è risultata più breve e si è osservato un rischio minore di morte.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The novel coronavirus SARS-CoV-2 was first documented in Wuhan, China, in December 2019 and has since spread globally, leading the WHO to declare a pandemic on the 11th of March 2020. The pandemic is still ongoing with more than 500 million diagnosed cases and more than 6 million deaths.

Clinical manifestations of COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2, range from an asymptomatic disease to severe pneumonia with respiratory failure and systemic complications, and even to death. Based on the current evidence, there are certain factors (eg. age, sex) and clinical conditions that have an important impact on the severity of COVID-19.

Since the early days of the pandemic, given the health and socioeconomic impact of COVID-19, the whole scientific community directed a collaborative effort toward the creation of vaccines against SARS-CoV-2. The development of effective COVID-19 vaccines was unprecedentedly quick and by mid-2021 millions of doses have been administered worldwide.

AIM OF THE STUDY: In this work we want to compare unvaccinated and SARS-CoV-2 vaccinated patients in order to study COVID-19 clinical patterns and epidemiological characteristics of the two cohorts of subjects.

MATERIALS AND METHODS: All consecutive COVID-19 patients admitted to the Infectious and Tropical Diseases Unit of the Azienda Ospedaliera di Padova between late March and the early days of December 2021 were included in the study. For each subject, demographical data, hospitalization information, disease severity indices, recorded complications, and finally comorbidities and risk factors present were reported. Information about vaccination status was collected from the archives of the Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale regionale (SIAVr). Data were analyzed using statistical tests. Chi-square test, Student's t-test or one-way ANOVA test were performed to assess differences between two or more groups respectively between percentages and means. Multivariate linear or logistic regressions were used to assess the impact of possible risk

factors on certain outcomes or the value of specific parameters. In case of classifications, univariate ORs and multivariate adjORs were calculated with associated 95% confidence intervals (CIs) and p-values, while for linear regressions, model-estimated β coefficients were reported with associated 95% CIs and p-values.

RESULTS AND DISCUSSION: 461 patients with SARS-CoV-2 infection were included in the study: 63.6% (n. 293) were unvaccinated, while the remaining 168 patients received the vaccine cycle either fully or partially. This analysis revealed differences between the two distinct populations according to vaccination status in terms of severity of COVID-19 and demographical and clinical characteristics. Among those vaccinated there was a prevalence of moderate COVID-19 disease classified with a lower mean WHO Clinical Progression Scale score (β (95% CI)= -0.3, p=0.013), a lower risk of death (full vaccine cycle adjOR 95% CI = 0.1, p = 0.037; partial vaccine cycle adjOR 95% CI = 0.4, p = 0.032), a lower likelihood of needing intensive care unit admission (OR (95% CI) = 0.5, p = 0.006), and a shorter mean duration of time to negativity compared to the unvaccinated (β (95% CI)= -2.5, p = 0.033). Several risk factors related to the progression of COVID-19 to more severe manifestations regardless of vaccination status were also studied: some of these, particularly age and the presence of hypertension, were related to with both higher mean WHO Clinical Progression Scale scores and longer duration of hospitalization and positivity. Obesity resulted associated with higher WHO Clinical Progression Scale scores, longer average length of hospitalization, and a higher risk of ICU admission. Subjects with an active cancer diagnosis were found to be hospitalized and remain positive for a greater number of days on average. The observed results are consistent with current scientific evidence.

CONCLUSIONS: Severe COVID-19 and ICU admissions were significantly less frequent, risk of death was lower and length of positivity to SARS-CoV-2 was shorter among vaccinated subjects compared to unvaccinated patients. These results show the protective role of vaccination against severe COVID-19.

1. INTRODUZIONE

1.1 EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE VIROLOGICHE DI SARS-CoV-2

1.1.1. Fase iniziale della pandemia e diffusione di SARS-CoV-2

Tra il dicembre 2019 e il gennaio 2020 a Wuhan, capoluogo della provincia cinese di Hubei, sono stati diagnosticati i primi casi di una polmonite il cui agente eziologico è stato in seguito identificato come SARS-CoV-2, un virus della famiglia dei Coronaviridae (1,2).

Ad oggi non è ancora stata determinata precisamente l'origine di SARS-CoV-2: sebbene il virus sia stato individuato e identificato come patogeno emergente già nei primi giorni del gennaio 2020 non si sa ancora con certezza dove, quando e con quale modalità sia emerso (1).

Nella definizione della prima fase di diffusione di SARS-CoV-2 è importante tenere in considerazione l'ampio spettro di manifestazioni cliniche che include anche quadri asintomatici e lievi e che è quindi possibile che la trasmissione stesse avvenendo in comunità ben prima dei casi riconosciuti nel dicembre 2019: solo i casi più severi, che entravano quindi in contatto con il sistema sanitario, sono stati diagnosticati, non è stato possibile tracciare i casi clinici più lievi e gli infetti asintomatici che certamente erano presenti a Wuhan e che hanno contribuito notevolmente al quadro epidemiologico.

I primi casi riportati sono stati identificati da ospedali locali grazie ad un meccanismo di sorveglianza per “Influenza-like illness (ILI)” e “Severe acute respiratory illness (SARI)” volto ad individuare le “polmoniti ad eziologia sconosciuta” istituito dal CDC cinese in seguito alla epidemia di SARS del 2003 al fine di permettere una tempestiva identificazione di nuovi patogeni respiratori (2). Revisionando i dati sull'andamento di ILI e SARI nella per

cercare cluster di malattia compatibili con il COVID-19 è emerso che a Wuhan e in generale nella provincia di Hubei c'è stato un aumento marcato di ILI nel dicembre 2019 chiaramente attribuibile alla diffusione di SARS-CoV-2 ma che nei due mesi precedenti l'epidemia di dicembre non sono emersi dati chiari che suggeriscano la trasmissione del virus (1).

Nelle prime settimane della pandemia è stata notata un'associazione tra i casi di polmonite e il Wuhan's South China Seafood City market, un mercato all'ingrosso di frutti di mare e animali vivi: il mercato fu inizialmente identificato come epicentro dell'epidemia, un possibile luogo dove, tramite l'interazione diretta uomo-animale, era avvenuto il salto di specie che aveva portato al diffondersi della zoonosi ma al momento attuale non è chiaro se il ruolo del Wuhan city market sia stato quello di essere la fonte della prima trasmissione del virus all'essere umano o sia semplicemente stato un luogo di amplificazione dell'infezione nei primi momenti della epidemia.

Dopo essersi rapidamente diffuso in Cina e negli stati adiacenti causando un numero notevole di ospedalizzazioni e morti, SARS-CoV-2 ha iniziato a circolare diffusamente anche nel resto del mondo portando l'OMS a dichiarare l'11 marzo 2020 lo stato di pandemia, pandemia che a più di due anni dai primi casi, è ancora in corso con più di 500 milioni di casi registrati e più di 6 milioni di decessi (3).

1.1.2. Classificazione virologica

Il virus SARS-CoV-2 appartiene al sottogenere Sarbecovirus, della sottofamiglia degli Orthocoronavirinae, appartenente alla famiglia dei Coronaviridae dell'ordine dei Nidovirales.

All'interno degli Orthocoronavirinae si distinguono ulteriormente delle sottofamiglie di coronavirus: alpha (α), beta (β), gamma (γ) e delta (δ) (4,5). I coronavirus umani (HCoV) rientrano in due sottofamiglie: gli alphacoronavirus e i betacoronavirus e sono tutti probabilmente il risultato di infezioni zoonotiche (6).

SARS-CoV-2 è il settimo coronavirus responsabile di patologie nell'uomo insieme a HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 e a quelli responsabili della SARS (SARS-CoV) e della MERS (MERS-CoV) (4,5).

La maggioranza delle infezioni da coronavirus dà luogo a quadri clinici lievi o moderati: i coronavirus HCoV-OC43, HCoV-HKU1 e HCoV-229E sono insieme responsabili del 25-30% dei casi "raffreddore comune", in genere provocano quindi una malattia di lieve entità, anche se nei pazienti pediatrici e negli anziani possono essere responsabili di infezioni severe delle basse vie respiratorie; HCoV-NL63 è invece responsabile di quadri clinici più importanti come pseudo-croup e bronchiolite nella popolazione pediatrica (6). Gli altri tre coronavirus che possono dare patologie nell'uomo possono causare quadri clinici più gravi: SARS-CoV è responsabile di un quadro clinico, la SARS, con un tasso di mortalità del 9,7%; MERS-CoV, agente eziologico della Middle East respiratory syndrome, presenta un tasso di mortalità ancora più elevato del 34,3%; il nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, rispetto a SARS-CoV e MERS-CoV, ha un tasso di mortalità inferiore, con uno spettro di quadri clinici molto vario che va dal portatore asintomatico all'insufficienza respiratoria acuta con SIRS, ma rispetto agli altri due è di gran lunga più trasmissibile (7).

Già nelle prime settimane di gennaio 2020 sono state rese disponibili le prime identificazioni genomiche del virus responsabile della epidemia a Wuhan: le sequenze di SARS-CoV-2 si sono rivelate simili per il 79,6% al SARS-CoV responsabile della epidemia di SARS nel 2002 e con un'omologia di circa il 50% a quelle del coronavirus responsabile della epidemia di MERS del 2012-2013. Le analisi genetiche hanno mostrato una analogia molto elevata, del 96,2%, con un coronavirus identificato in precedenza nei pipistrelli ferri di cavallo (*Rhinolophus hipposideros*), il BatCoV RaTG13, e questo ha portato all'ipotesi che la trasmissione all'uomo di questo virus sia potuta avvenire grazie ad un animale ospite intermedio tra i pipistrelli e l'uomo. Anche i pangolini malesi (*Manis javanica*) sono stati individuati come reservoir naturale di un virus simile al SARS-CoV-2, secondo uno studio il pangolin-CoV è per il 91,02% identico a livello genomico a SARS-CoV-2 ed è quindi dopo BaTCoV RaTG13 il secondo virus filogeneticamente più vicino (8). I coronavirus identificati nei pipistrelli e nei pangolini non

sono tuttavia sufficientemente simili a SARS-CoV-2 per essere considerati i suoi diretti progenitori, analisi dettagliate dei genomi mostrano che tra questi virus e SARS-CoV-2 ci sono diverse decadi di evoluzione.

1.1.3. Caratteristiche strutturali di SARS-COV-2 e fisiopatologia

Il nome “coronavirus” deriva dal latino “corona” e fa riferimento all’aspetto osservabile al microscopio elettronico caratterizzato dalla disposizione ad aureola delle glicoproteine spike sulla superficie esterna del virus.

I coronavirus sono virus di medie dimensioni (65–125 nm di diametro) provvisti di pericapside e hanno come acido nucleico un singolo filamento di RNA a polarità positiva (+ssRNA) che codifica per proteine non strutturali, necessarie per la replicazione virale, e proteine strutturali (9) .

Tra le proteine strutturali di SARS-CoV-2 sono particolarmente rilevanti:

- La proteina S (spike), proteina transmembrana che interagendo con il recettore ACE-2 permette l’internalizzazione del virus nelle cellule ospite ed è composta da due domini:
 - Il dominio S1, in cui è localizzato l’RBD (Receptor Binding Domain), responsabile principalmente per il legame del virus al recettore
 - Il dominio S2 che garantisce la fusione dell’envelope virale con la cellula ospite;
- La proteina E (envelope), che ha il ruolo di facilitare la produzione, maturazione e rilascio dei virioni;
- La proteina M (membrane), che svolge un ruolo nell’assemblaggio dei nuovi virioni ed è localizzata nel pericapside;
- La proteina N (nucleocapside), che ha un ruolo nel processo di replicazione virale (4,9,10).

SARS-CoV-2 entra nella cellula ospite attraverso il legame al recettore dell’enzima che converte l’angiotensina 2 (ACE-2) del RBD presente sulla proteina S; il processo di entrata è completato dall’attivazione della serinproteasi TMPRSS2 che media la fusione.

L'efficienza con cui il RBD media il legame con ACE-2 ha un ruolo fondamentale nella trasmissibilità di SARS-CoV-2: gli studi hanno mostrato che rispetto a SARS-CoV l'affinità del RBD è molto superiore e questo starebbe alla base della elevata contagiosità del nuovo coronavirus (11).

ACE-2 è una proteina integrale di membrana che è espressa in molti tessuti, in primo luogo a livello del tratto respiratorio inferiore sugli pneumociti di tipo II, ma si trova anche a livello renale, del tratto gastrointestinale, del fegato e nei vasi (9,11).

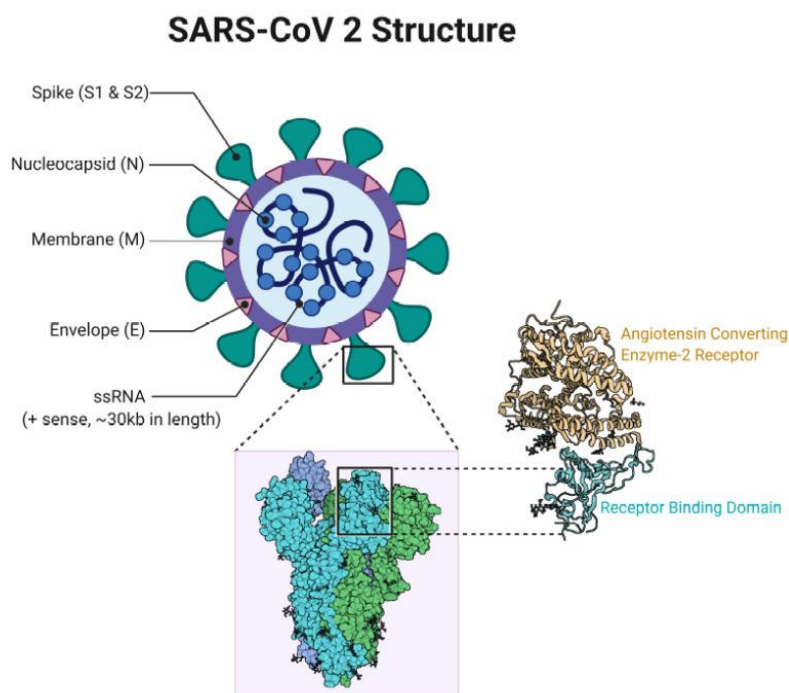


Figura 1 - Struttura di SARS-CoV-2

(Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022)

1.1.4. Trasmissione

La principale modalità di trasmissione di SARS-CoV-2 è per via respiratoria tramite l'esposizione a fluidi che contengono il virus (12). L'esposizione al virus e quindi la trasmissione avvengono principalmente attraverso tre modalità:

- l'inalazione di droplets (goccioline di saliva) o aerosol provenienti dal tratto respiratorio ed emesse mentre si parla o tossisce (10,13);
- il depositarsi di droplets respiratorie su membrane mucose esposte di bocca, naso e occhi;
- indirettamente toccando le mucose con mani entrate in contatto con fluidi respiratori infetti o dopo aver toccato superfici contaminate con il virus.

Oltre alle vie di trasmissione dirette, che sono responsabili della maggior parte dei contagi, sono state riconosciute anche delle vie indirette come la trasmissione tramite fomite, che è stata rilevata in vari studi anche se con un rischio di contagio basso.

L'RNA virale di SARS-CoV-2 è stato rilevato anche in campioni di materiale diverso dai fluidi respiratori, come ad esempio le feci, ma al momento non esistono forti evidenze per quanto riguarda la possibilità di trasmissione oro-fecale e per la trasmissione verticale, sembrerebbero invece escluse come vie di trasmissione quella parenterale e sessuale (10,12).

1.1.5. Varianti genomiche

SARS-CoV-2, come è caratteristico dei virus a RNA, nel tempo è stato particolarmente soggetto a subire mutazioni e questo ha portato allo sviluppo di varianti genomiche che possono avere caratteristiche diverse da quelle della sequenza virale originale (10,14).

La maggior parte delle mutazioni non è rilevante per quanto riguarda le proprietà del virus ma alcune di queste possono andare a modificare le caratteristiche virali in termini di trasmissibilità, severità del quadro clinico provocato o di efficacia dei vaccini nel contrastare la malattia (15,16).

Nel corso della pandemia sono state descritte numerose varianti di SARS-CoV-2 e verosimilmente in futuro continueranno ad emergere di nuove ma non tutte hanno la stessa rilevanza epidemiologica, quelle ritenute di maggiore rilievo sono state classificate dall'OMS in tre categorie:

- variante da monitorare (Variant under monitoring, VUM);
- variante di interesse (Variant of interest, VOI);

- variante di preoccupazione (Variant of concern, VOC).

Le varianti di SARS-CoV-2 che rientrano tra quelle da monitorare, VUM, vengono individuate tramite sistemi di monitoraggio, per essere definite tali devono esserci degli elementi che ne suggeriscano una potenziale pericolosità ma non deve essere stata ancora attestata una chiara evidenza, motivo per cui vengono sorvegliate in modo da poter essere eventualmente riclassificate (14,15,17).

L'OMS classifica come varianti di interesse, VOI, quelle che hanno le seguenti caratteristiche:

- presenza di modificazioni genetiche di cui si sospetta o si conosce la capacità di alterare le proprietà del virus per quanto riguarda trasmissibilità, gravità della malattia, capacità di evadere la risposta immune o minore risposta terapeutica;
- sono state riconosciute come responsabili di una elevata trasmissione in comunità o di cluster multipli in più Paesi e si rileva un aumento della prevalenza concomitante ad un aumento del numero di casi o sono presenti altri elementi di allarme dal punto di vista epidemiologico che suggeriscano un aumentato rischio per la salute pubblica (14,17).

Le varianti di preoccupazione, VOC, devono rientrare nella definizione di VOI e devono essere associate a una o più caratteristiche che determinano un aumentato rischio per la salute pubblica a livello globale:

- un aumento della trasmissibilità o un cambiamento epidemiologico negativo;
- un aumento della virulenza o un cambiamento della presentazione clinica della malattia;
- una ridotta efficacia delle misure di igiene e contenimento o della diagnostica disponibile per individuarle, dei vaccini o della terapia (14,17).

La classificazione delle varianti in VUM, VOI e VOC, per la natura intrinsecamente mutabile della situazione pandemica, può cambiare (15).

Dall'inizio della pandemia l'OMS ha descritto otto VOI:

- variante Epsilon (lignaggio B.1.427);
- variante Zeta (lignaggio P.2);

- variante Eta (lignaggio B.1.525);
- variante Theta (lignaggio P.3);
- variante Iota (lignaggio B.1.526);
- variante Kappa (lignaggio B.1.617);
- variante Lambda (lignaggio C.37);
- variante Mu (lignaggio B.1.621).

Ad oggi sono state individuate cinque VOC dall'inizio della pandemia:

- variante Alfa (lignaggio B.1.1.7): la prima VOC, descritta in Regno Unito a partire dagli ultimi mesi del 2020;
- variante Beta (lignaggio B.1.351): individuata per la prima volta in Sud Africa nel dicembre 2020;
- variante Gamma (lignaggio P.1): identificata in Brasile nelle prime settimane di gennaio 2021;
- variante Delta (lignaggio B.1.617.2): individuata in India nel dicembre 2020;
- variante Omicron (lignaggio B.1.1.529): descritta in Sud Africa per la prima volta nel novembre 2021 (15,18).

Tutte le cinque VOC hanno mutazioni a livello della proteina S e in particolare nel RBD: a questo consegue una maggiore affinità per i recettori ACE-2 e quindi una migliore adesione ed entrata del virus nelle cellule ospite (18).

1.2. PRESENTAZIONE CLINICA DEL COVID-19

L'infezione da SARS-CoV-2 dà luogo ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalla completa assenza di sintomi alla malattia, denominata dall'OMS COVID-19, che può essere severa con insufficienza respiratoria acuta, necessità di ventilazione meccanica e insufficienza multiorgano gravata da una mortalità elevata (19–21).

Si stima che tra il 30 e il 45% delle infezioni da SARS-CoV-2 sia asintomatica (20,22) e che la maggior parte delle infezioni sintomatiche risulti in quadri lievi (40%) o moderati (40%), che non necessitano di ospedalizzazione o di cure mediche avanzate, e che solo una percentuale minore di pazienti sviluppi una forma di malattia severa (10,20).

La maggior parte di coloro che sviluppano un'infezione con sintomi e un pattern clinico più severo sono soggetti che presentano precise comorbidità, come l'ipertensione, l'obesità, il diabete o disturbi cardiovascolari e altre malattie croniche (23).

Il periodo di incubazione per COVID-19 è in genere pari a 14 giorni in seguito all'esposizione, con la maggior parte dei casi che avvengono 4 o 5 giorni dopo, anche se per alcune varianti, come ad esempio Omicron, il tempo medio è più breve (12).

1.2.1. Infezione asintomatica

Si definisce asintomatica una infezione da SARS-CoV-2 quando alla positività ai test di amplificazione nucleica per l'RNA virale o ai test antigenici non corrispondono sintomi attribuibili al COVID-19 (10,21,24).

L'infezione asintomatica può comunque essere associata a delle anomalie subcliniche a livello polmonare, rilevabili solo tramite tecniche di imaging (22).

La elevata prevalenza di infezioni asintomatiche è stata ampiamente documentata da numerosi studi realizzati durante gli ultimi due anni (10,22,25) e, data l'elevata contagiosità del virus e il ruolo rilevante svolto nella diffusione dalle persone contagiate asintomatiche, è riconosciuta la

fondamentale importanza dell'inclusione nei programmi di screening anche di chi non presenta sintomi.

È importante tenere in considerazione il fatto che stimare la reale prevalenza dei casi asintomatici è complesso, sia perché non sempre vengono riportati i sintomi in modo coerente tra i vari Paesi, sia per le intrinseche difficoltà di contact tracing date dall'assenza dei sintomi (26).

1.2.2. Infezione sintomatica

In base alla severità dei sintomi le manifestazioni del COVID-19 possono essere classificate in malattia lieve, moderata e severa. La maggior parte delle infezioni da SARS-CoV-2 dà luogo ad un quadro clinico lieve o moderato (11,19,27).

Malattia lieve

La malattia lieve provocata dall'infezione da SARS-CoV-2 si presenta con un corteo sintomatologico tipico ma in assenza di manifestazioni cliniche severe come la mancanza di respiro e la dispnea e in assenza di anomalie all'imaging del torace. La malattia lieve è caratterizzata quindi dall'evidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 in assenza di polmonite o segni di ipossia (20).

I segni e sintomi associati alle forme lievi di COVID-19 più comunemente riportati (10,21,23,28–31), con percentuali variabili a seconda degli studi analizzati, sono:

- tosse;
- febbre;
- affaticamento;
- astenia;
- mialgia;
- cefalea;
- anosmia;
- disgeusia;

- mal di gola;
- rinorrea.

A questo corteo di segni e sintomi si possono aggiungere altre manifestazioni di varia natura con una frequenza inferiore di presentazione. È importante inoltre considerare che le varianti genomiche di SARS-CoV-2 possono dare luogo a dei quadri clinici caratterizzati da una presentazione sintomatologica diversa (16).

(a) Frequency of symptoms seen at admission amongst COVID-19 patients. Bars are annotated with a fraction representing the number of patients presenting with this symptom over the number of patients for whom presence or absence of this symptom was recorded.

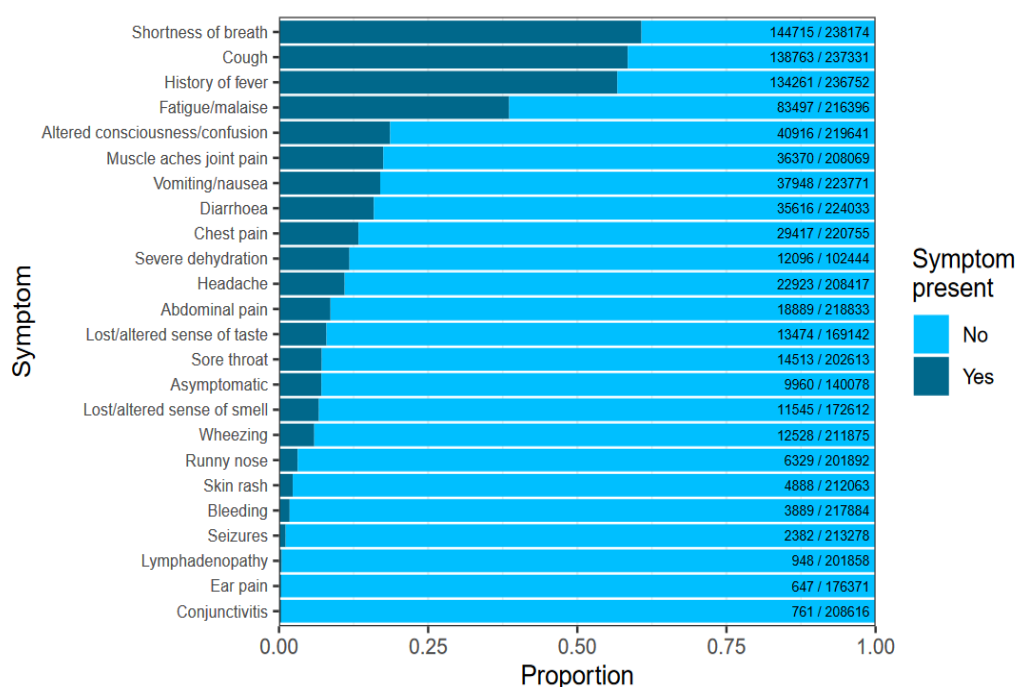


Figura 2 – Sintomi clinici del COVID-19

(Group ICC, Baillie JK, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza FA, et al. ISARIC COVID-19 Clinical Data Report issued: 27 March 2022 [Internet]. medRxiv; 2022)

Malattia moderata

Un quadro clinico moderato da COVID-19 è definito dalla presenza di patologia delle basse vie respiratorie rilevabile all'imaging o clinicamente

con segni di polmonite come febbre, tosse, dispnea e tachipnea, con una saturazione, SpO₂, $\geq 94\%$ in aria ambiente (19–21).

Anche se la gestione dei quadri moderati di COVID-19 è per lo più ambulatoriale è importante monitorare con attenzione i pazienti perché la malattia polmonare può avere una rapida progressione, soprattutto in soggetti che hanno determinati fattori di rischio (21,32).

Malattia severa

La malattia severa da SARS-CoV-2 è definita dalla presenza di segni e sintomi clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea) e di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- frequenza respiratoria maggiore di 30 atti respiratori al minuto;
- SpO₂ in aria ambiente inferiore al 90%;
- dispnea severa (20,21).

Malattia critica

La malattia severa può ulteriormente evolvere in malattia critica con lo sviluppo di complicanze nel corso del decorso del ricovero e questo quadro clinico è gravato da una mortalità elevata (12). Le complicanze possono essere di varia natura: insufficienza respiratoria, ARDS, sepsi e shock settico, complicanze di natura tromboembolica e sindrome da disfunzione multiorgano (20).

1.2.3. Complicanze dell'infezione

La malattia da COVID-19 è una patologia ad interessamento principalmente polmonare ma esistono numerosi dati che confermano come sia alla base anche di problematiche cardiache, renali, neurologiche, endocrinologiche, a livello del sistema gastrointestinale e di altri distretti (11,21) e che possa esitare in complicanze come coinfezioni e sovrainfezioni, soprattutto nei quadri più severi di malattia (10).

Le complicanze del COVID-19 possono avvenire in modo acuto durante il decorso della malattia o possono essere post-acute ed esitare in sequele che si riflettono sul lungo periodo (30).

Complicanze respiratorie

La sintomatologia respiratoria è tra le manifestazioni più comuni dell'infezione da SARS-CoV-2 e ha un ampio spettro di quadri che vanno dalla tosse e dalla dispnea allo sviluppo di complicanze come l'insufficienza respiratoria e l'ARDS (11).

L'ARDS si insatura in genere ad una settimana dall'inizio dei sintomi clinici e può essere distinta in base ai valori del rapporto PaO_2/FiO_2 e alle necessità di ossigeno, si distinguono:

- ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$);
- ARDS moderata: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$);
- ARDS severa: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) (21).

Complicanze renali

Una delle possibili complicanze delle forme severe di COVID-19 è il danno renale acuto che si manifesta in genere come insufficienza renale acuta. L'eziologia dell'insufficienza renale in questo quadro clinico è probabilmente multifattoriale e dovuta ad una combinazione tra ipervolemia, danno a livello vascolare, tossicità da farmaci e probabilmente una componente data dalla citotossicità del virus stesso (10).

Complicanze cardiologiche

L'insulto a livello del miocardio causato dalla malattia da SARS-CoV-2 si può manifestare in vari modi: le complicanze possono essere di natura ischemica, di natura infiammatoria come le miocarditi, possono esserci

complicanze aritmiche, cardiomiopatie, quadri di scompenso cardiaco acuto o di shock cardiogeno (10).

Complicanze infettive

L'insorgenza di infezioni secondarie è una delle possibili complicanze acute del COVID-19. Da una revisione sistematica di oltre 100 studi è emerso che il tasso medio di coinfezioni batteriche è dell'8% mentre le sovrainfezioni arrivano al 20%: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* sono risultati essere i più comuni patogeni responsabili di coinfezioni mentre specie di *Acinetobacter* sono i batteri che più frequentemente sono alla base di sovrainfezioni (30,33).

Un'altra complicanza di natura infettiva è rappresentata dalle infezioni fungine: sono stati riportati casi di aspergillosi invasiva anche in pazienti immunocompetenti con malattia critica da COVID-19 (30).

Sepsi e shock settico

Una possibile complicanza nella malattia critica da COVID-19 è la sepsi, definita dai criteri SEPSIS-3 come una "disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta deregolata ad un'infezione presunta o comprovata da parte dell'ospite". Nella sepsi da SARS-CoV-2 la patogenesi è data sia da un danno diretto virale che dalla risposta infiammatoria deregolata con aumento delle citochine proinfiammatorie e chemochine. Un'ulteriore evoluzione del quadro può essere la sindrome da disfunzione d'organo (MODS) con shock distributivo, anomalie della coagulazione, danno a livello renali, disfunzioni neurologiche e cardiache(20,34).

Complicanze trombotiche

Il COVID-19 è associato ad uno stato di ipercoagulabilità e questo ha come conseguenza un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici come l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda. Dal punto di vista laboratoristico l'infezione con malattia clinicamente evidente è spesso associata a livelli elevati di D-dimero, di fibrinogeno, ad un tempo di

protrombina prolungato (PT) così come anche il tempo di tromboplastina parziale (PTT) (30).

Complicanze gastroenterologiche

La presenza di sintomi gastrointestinali non è infrequente nel COVID-19, nelle forme più severe di malattia possono esserci delle complicanze di natura gastrointestinale. Segni di danno epatobiliare si possono osservare in pazienti con malattia severa e le alterazioni agli esami ematochimici degli indici di funzionalità epatica sono frequenti; si può avere un danno anche a livello pancreatico (11,35).

Complicanze endocrinologiche

In pazienti senza precedenti disordini endocrinologici sono state osservate in corso di malattia severa da COVID-19 un ampio spettro di complicanze endocrinologiche tra cui numerosi casi di diabete di nuova insorgenza (11).

Complicanze neurologiche

Manifestazioni neurologiche di lieve entità sono comuni anche nelle forme lievi di COVID-19, le complicanze sono invece rare e includono ictus cerebri, alterazioni dello stato di coscienza, crisi epilettiche, sindrome di Guillain-Barré e encefalopatia (35).

Complicanze post-acute

Una possibile complicanza non acuta è la sindrome post-acuta da COVID-19 (PACS) (12). La PACS si verifica in soggetti con una storia di infezione da SARS CoV-2 confermata o probabile, di solito a 3 mesi dalla malattia con sintomi che durano per almeno 2 mesi e che non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. I sintomi più comuni includono astenia, dispnea, disfunzioni cognitive ma anche altri e generalmente hanno un impatto sulla vita quotidiana. I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo il recupero iniziale da un episodio acuto di COVID-19 o possono persistere

dalla malattia iniziale. La presenza di sintomatologia può essere fluttuante o può recidivare nel corso del tempo (36).

1.2.4. Comorbidità e fattori di rischio associati alla progressione della malattia

L'attuale evidenza scientifica mette in luce come ci siano alcune condizioni cliniche e alcune caratteristiche anagrafiche che predispongono chi le ha ad una forma più severa di COVID-19: un soggetto che presenta una o più di questi fattori e comorbidità ha un rischio più elevato di sviluppare una malattia che richieda l'ospedalizzazione, di necessitare cure in ambito intensivo o di decesso rispetto a chi non le ha (37-40).

Le condizioni e le caratteristiche prese in analisi in letteratura sono estremamente eterogenee, quelle che sono maggiormente riportate e che sono riconosciute dal CDC statunitense e dallo ECDC (28,37-40) sono le seguenti:

- età, in particolare al di sopra dei 65 anni;
- sesso maschile;
- ipertensione arteriosa;
- obesità;
- diabete mellito;
- cancro;
- patologie respiratorie/broncopneumopatia ostruttiva;
- insufficienza renale cronica;
- epatopatia cronica;
- demenza e altre condizioni neurologiche;
- cardiopatia ischemica;
- scompenso cardiaco
- immunocompromissione;
- tabagismo attivo o pregresso;
- ictus cerebri;

- gravidanza;
- dialisi in corso.

(a) Frequency of comorbidities or other concomitant conditions seen at admission amongst COVID-19 patients. Bars are annotated with a fraction representing the number of patients presenting with this comorbidity over the number of patients for whom presence or absence of this comorbidity was recorded.

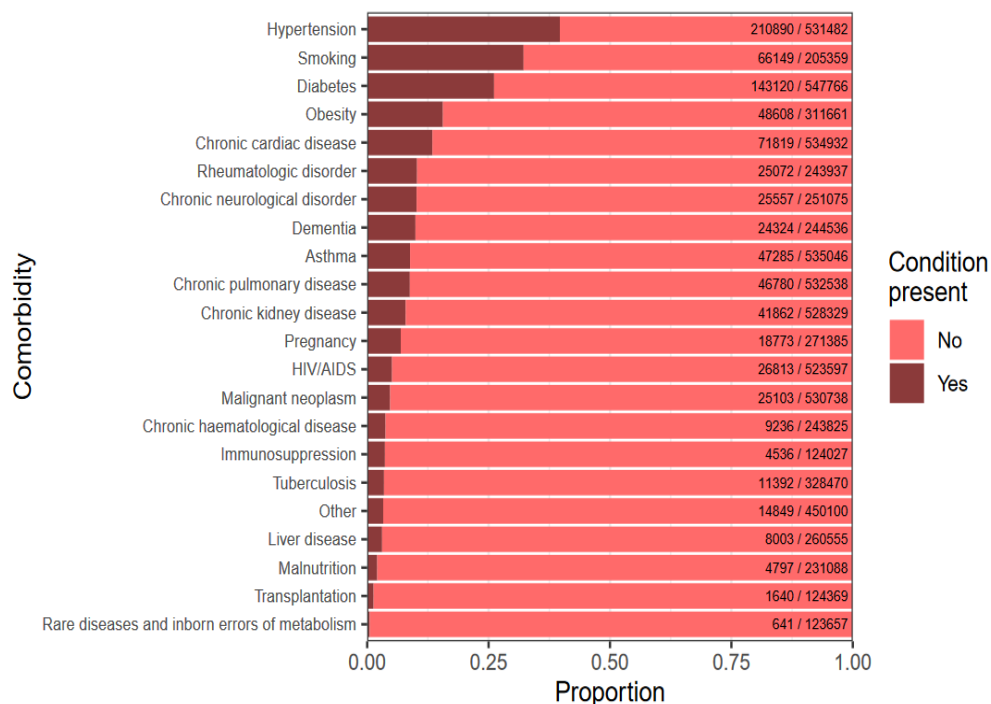


Figura 4: Comorbidità maggiormente riscontrate nei pazienti ricoverati per COVID 19

(Group ICC, Baillie JK, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza FA, et al. ISARIC COVID-19 Clinical Data Report issued: 27 March 2022 [Internet]. medRxiv; 2022)

1.2.5. WHO Clinical Progression Scale

La WHO Clinical Progression Scale è una scala di valutazione proposta dall'OMS che ha il fine di quantificare la malattia del paziente correlandone la severità all'assistenza fornita dal sistema sanitario, distinguendo i pazienti seguiti a livello ambulatoriale da quelli ospedalizzati.

La scala si basa su parametri clinici facilmente ottenibili dalle cartelle cliniche e permette di inquadrare con una buona precisione i quadri clinici con cui si può presentare la malattia da SARS-CoV-2.

I pazienti sono classificati tramite un punteggio che va da 0 a 10 e sono ulteriormente divisi in 4 classi:

- non infetto: a questa suddivisione corrisponde il punteggio 0 che è attribuibile a pazienti in cui non è stato rilevato RNA virale e non sono di conseguenza stati contagiati dal virus SARS-CoV-2;
- malattia lieve gestibile a livello ambulatoriale: a questo livello corrispondono tre punteggi che si associano ad una crescente severità della malattia:
 - 1: paziente asintomatico in cui è stato rilevato l'RNA virale;
 - 2: paziente sintomatico ma che non necessita assistenza;
 - 3: paziente sintomatico che necessita assistenza.

Questi punteggi della scala prevedono che il paziente sia seguito a livello ambulatoriale ma bisogna precisare che è opportuno attribuire questa classe anche a pazienti ospedalizzati al solo fine di isolamento e non quindi per un grado di severità maggiore della patologia.

- Malattia moderata che richiede l'ospedalizzazione: si compone di due livelli:
 - 4: paziente ospedalizzato che non necessita di ossigenoterapia;
 - 5: paziente ospedalizzato in ossigenoterapia a bassi flussi (cannule nasali o maschere);
- Malattia severa che richiede l'ospedalizzazione: distingue quattro possibili scenari:
 - 6: paziente ospedalizzato in ossigenoterapia ad alti flussi o tramite NIV;
 - 7: paziente intubato e sottoposto a ventilazione meccanica, $pO_2/FiO_2 >150$ o $SpO_2/FiO_2 >200$;
 - 8: paziente intubato e sottoposto a ventilazione meccanica, $pO_2/FiO_2 <150$ ($SpO_2/FiO_2 <200$) o uso di vasopressori;
 - 9: paziente intubato e sottoposto a ventilazione meccanica, $pO_2/FiO_2 <150$ ($SpO_2/FiO_2 <200$) e uso di vasopressori, dialisi o ECMO.
- Decesso: paziente deceduto (24).

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

Figure: WHO clinical progression scale

ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. FiO_2 =fraction of inspired oxygen. NIV=non-invasive ventilation. pO_2 =partial pressure of oxygen. SpO_2 =oxygen saturation. *If hospitalised for isolation only, record status as for ambulatory patient.

Figura 3: WHO Clinical Progression Scale

(Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020)

1.3. DIAGNOSI

Nella diagnosi di COVID-19 è fondamentale valutare il quadro clinico per verificare la presenza dei segni e sintomi tipici e l'eventuale esposizione a persone infette e procedere quindi con l'esecuzione di un test per confermare l'infezione da SARS-CoV-2 (10).

Una volta confermata l'infezione, se il quadro clinico lo richiede, è possibile procedere con ulteriori approfondimenti diagnostici come esami ematochimici e l'esecuzione di esami di imaging.

1.3.1. Test molecolari, antigenici e sierologici

I test molecolari si eseguono su campioni biologici prelevati dal paziente in genere tramite tampone rinofaringeo e orofaringeo, per l'elevata specificità e sensibilità sono il gold standard internazionale per la diagnosi (41). I campioni biologici vengono analizzati tramite la metodica RT-PCR che tramite l'amplificazione del genoma virale permette di rilevarne la presenza e fare diagnosi di infezione.

Esistono anche i test antigenici rapidi per rilevare la presenza di antigeni virali nel campione che garantiscono un risultato in pochi minuti, i test di ultima generazione sembrerebbero essere sovrapponibili ai test molecolari con RT-PCR per sensibilità.

I test sierologici rilevano la presenza di anticorpi contro SARS-CoV ma non sono in grado di distinguere una infezione in atto o pregressa (41).

1.3.2. Esami ematochimici

Nei pazienti ospedalizzati è importante eseguire un esame emocromocitometrico, il panel metabolico includendo gli esami per studiare la funzionalità epatica e renale, e il panel della coagulazione. Possono essere considerati anche esami aggiuntivi come gli indici di flogosi, il D-Dimero, i lattati e altri marker (10).

1.3.3.Imaging

La presentazione più tipica delle forme moderate o severe di COVID-19 è la polmonite, di conseguenza l'imaging assume un ruolo fondamentale non solo nella diagnosi ma anche nella gestione e nel follow-up dei pazienti.

Le indagini di imaging includono la radiografia del torace, la tomografia computerizzata (TC) e l'ecografia polmonare.

Considerata l'elevata sensibilità, la TC del torace, ed in particolare quella ad alta risoluzione (HRCT), è la tecnica diagnostica di scelta nella valutazione della polmonite da COVID-19.

1.4. TERAPIA

La terapia prevista per il COVID-19 si declina su vari livelli a seconda del quadro clinico della malattia: accanto ai quadri asintomatici che non richiedono alcun tipo di intervento terapeutico, esistono i quadri clinici che richiedono un trattamento gestibile a livello ambulatoriale e quadri severi che richiedono l'ospedalizzazione e terapie appropriate.

Un altro aspetto che va considerato nella gestione dei contagi da COVID-19 sono le misure di contenimento per prevenire e limitare il diffondersi dell'infezione.

1.4.1. Terapie nel paziente ospedalizzato

Al momento attuale lo standard di cura per il trattamento dei soggetti ospedalizzati, ricavato dalle evidenze scientifiche emerse nei due anni di pandemia, è costituito dalla somministrazione di terapia anticoagulante in forma di eparina e dall'uso di corticosteroidi. Oltre a questa terapia di prima linea esistono altre terapie che vengono impiegate a seconda del caso e che hanno delle indicazioni più o meno forti nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2: queste consistono nell'impiego di antivirali, anticorpi monoclonali, immunomodulatori e antibioticoterapia.

Altre terapie, come ad esempio l'impiego di plasma convalescente o di farmaci come la idrossiclorochina, non hanno evidenze che ne supportino l'uso e non sono più indicate.

Alla terapia farmacologica spesso si affianca l'ossigenoterapia che è richiesta nei quadri severi di COVID-19, quando insorgono complicanze come l'insufficienza respiratoria (20,42).

Corticosteroidi

I corticosteroidi rappresentano al momento l'unico trattamento farmacologico che nella malattia da COVID-19 ha dimostrato di ridurre la mortalità (42). I corticosteroidi dovrebbero essere somministrati in tutti i pazienti ospedalizzati che necessitano di ossigenoterapia supplementare (20,42).

Confermano l'utilità dei corticosteroidi importanti studi randomizzati come RECOVERY e SOLIDARITY (43).

Il desametasone può essere somministrato per via orale o per via parenterale tramite iniezione o infusione (flebo) in vena. Nella popolazione adulta la dose raccomandata è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Gli altri eventuali corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti: alcune linee guida suggeriscono 32 mg per il metilprednisolone, 40 mg per il prednisone e 160 mg per l'idrocortisone (43).

Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante sotto forma di eparine a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici è raccomandata in tutti i pazienti allettati o con ridotta mobilità a patto che non ci siano controindicazioni (42).

Remdesivir

Il remdesivir è un antivirale approvato con autorizzazione condizionata dall'EMA, al momento non c'è una chiara evidenza sul beneficio clinico dato da questo farmaco.

Il remdesivir deve essere utilizzato solo in alcuni casi selezionati in seguito alla valutazione del rapporto rischio/beneficio in soggetti che non richiedano ossigenoterapia mediante alti flussi e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.

Il dosaggio raccomandato in pazienti di età superiore ai 12 anni e peso maggiore di 40 kg è di:

- Giorno 1: singola dose di carico a 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa;
- Dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

Visti i dati contrastanti degli studi riguardo l'efficacia del remdesivir l'OMS ha formulato in merito all'utilizzo del farmaco una raccomandazione negativa debole (20,42).

Anticorpi monoclonali anti-proteina Spike

Gli anticorpi monoclonali che hanno come target la proteina Spike hanno dimostrato di dare beneficio clinico nel trattamento del COVID-19.

L'efficacia dei vari anticorpi varia molto a seconda della variante di SARS-CoV-2.

Casirivimab e imdevimab vengono usati in combinazione al dosaggio di 4000/4000 mg per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19 con sierologia negativa per gli anticorpi Ig anti-Spike anche in ossigenoterapia convenzionale (21,42).

La combinazione bamlanivimab – etesevimab è stata temporaneamente autorizzata in Italia ma non ancora a livello europeo.

Immunomodulatori

All'interno di questa tipologia di farmaci usati nella terapia del COVID-19 coesistono varie classi di composti, come gli anticorpi monoclonali o antagonisti recettoriali.

Tra i farmaci immunomodulatori attualmente autorizzati dall'AIFA e in uso in Italia ci sono:

- Baricitinib, un inibitore della chinasi JAK che si usa nel trattamento dell'artrite reumatoide, in assenza di alternative terapeutiche lo si può considerare nei soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, con indici di flogosi elevati. Il dosaggio raccomandato è pari a 4 mg somministrati per os una volta al giorno per un massimo di 14 giorni;
- Tocilizumab e sarilumab, anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway della citochina pro-infiammatoria IL-6, vanno considerati nei quadri severi di COVID-19 con condizioni gravemente ingrossanti ed elevati indici di flogosi. Il dosaggio raccomandato di tocilizumab nei pazienti adulti è pari a 8 mg/kg, da somministrare tramite infusione endovenosa della durata di 60 minuti. Il dosaggio raccomandato di sarilumab è di 400 mg da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti;

- Anakinra, un antagonista recettoriale di IL-1 usato nel trattamento dell'artrite reumatoide e di alcune sindromi febbrili, può avere indicazione nel trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (20,43). Il dosaggio raccomandato è di 100 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea una volta al giorno per 10 giorni.

Terapia antibiotica

Al momento attuale le principali linee guida affermano che non ci sono evidenze sufficienti per dare indicazione alla terapia antibiotica ad ampio spettro nei pazienti con malattia da COVID-19 critica o severa. Nonostante non ci sia un'indicazione la terapia antibiotica è ampiamente utilizzata nel trattamento del COVID-19, anche perché sovrainfezioni e coinfezioni batteriche sono complicanze non rare (20,21).

Ossigenoterapia

L'infezione da SARS-CoV-2 è spesso complicata da insufficienza respiratoria ipossiémica e i pazienti spesso necessitano la somministrazione di ossigeno a scopo terapeutico. Le principali linee guida internazionali raccomandano la somministrazione di ossigeno a fine terapeutico nei pazienti con sintomi di allarme avendo come target una SpO₂ ≥ 94% e nei pazienti con ipossiémia ma stabili con un target di SpO₂ ≥ 90% (20).

L'ossigenoterapia comprende la supplementazione di ossigeno terapeutico tramite sistemi a basso e alto flusso, la ventilazione non invasiva (NIV) e l'uso di altre terapie aggiuntive o di soccorso, come ad esempio la pronazione dei pazienti; se il supporto respiratorio non è sufficiente per le necessità del paziente, si può decidere di procedere con l'intubazione e la ventilazione meccanica (44).

1.5. VACCINI ANTI COVID-19

Un vaccino è un preparato biologico dotato di potere antigenico in grado di stimolare una risposta immunitaria in modo attivo al fine di dare protezione dall'infezione o dalla malattia provocata dal patogeno contro cui è diretto. La capacità di indurre una risposta immunitaria, ovvero l'immunogenicità del vaccino, è data dal fatto che questo contiene antigeni che sono direttamente derivati dal patogeno o prodotti sinteticamente per rappresentare componenti del microrganismo bersaglio (45).

I vaccini agiscono inducendo una risposta immune adattativa sia attraverso la produzione di anticorpi specifici, stimolando quindi l'immunità umorale tramite i linfociti B, sia tramite l'attivazione di linfociti T con attività citotossica, portando quindi alla attivazione della immunità cellulo-mediata (10,20,21).

L'utilizzo di vaccini è ad oggi la strategia di medicina preventiva più efficace e vantaggiosa per contrastare infezioni acute e croniche causate da vari microrganismi, come batteri e virus: a livello mondiale le campagne vaccinali sono state determinanti nella riduzione del numero di morti per malattie di natura infettiva (45).

La rapida diffusione di SARS-CoV-2 e l'enorme impatto che questo ha avuto a livello mondiale hanno reso fin da subito evidente la necessità di sviluppare quanto prima dei vaccini per arginare la diffusione della pandemia (45): centinaia di programmi di ricerca per lo sviluppo di vaccini sono stati prontamente avviati dall'inizio della pandemia e in tempi molto rapidi alcuni di questi farmaci sono stati approvati per l'uso.

L'inizio della campagna di vaccinazione nel dicembre 2020 e il raggiungimento di una buona copertura vaccinale in tempi rapidi, soprattutto nelle popolazioni più fragili, hanno cambiato radicalmente il decorso e la gestione della pandemia di SARS-CoV-2 grazie alla protezione dalle forme più severe della malattia.

Milioni di dosi sono state distribuite nei vari Paesi con metà delle dosi acquistate dai Paesi industrializzati e, secondo i dati forniti dall'OMS, ad oggi più della metà della popolazione mondiale è stata sottoposta ad un ciclo di vaccinazione completa.

La campagna vaccinale è partita dalle popolazioni identificate come a maggior rischio di complicazioni e malattia severa, come anziani o chi ha particolari comorbidità che si sono rivelate associate ad un maggior rischio di progressione della malattia, o ad un maggior rischio di contagio come gli operatori sanitari.

I risultati della campagna vaccinale nella prevenzione delle forme più severe di malattia e nella riduzione della mortalità sono stati valutati in uno studio fatto dall'OMS congiuntamente con ECDC: grazie all'ampia diffusione delle vaccinazioni nel periodo che va da gennaio a novembre del 2021 in Europa sono stati evitati nella popolazione di età superiore ai 60 anni oltre 470.000 decessi, di cui almeno 22 mila in Italia; questo nonostante la comparsa e diffusione delle varianti genomiche di SARS-CoV-2 caratterizzate da un'elevata trasmissibilità che ha contraddistinto il 2021(46).

1.5.1. Processo di sviluppo e autorizzazione dei vaccini anti COVID-19

La sequenza genetica completa di SARS-CoV-2 è stata identificata l'8 gennaio 2020 dagli scienziati del National Institute of Viral Disease Control and Prevention (IVDC) cinese e già nei giorni successivi è stata depositata e resa quindi disponibile pubblicamente nel database GenBank dando il via a livello globale ad una attività di ricerca e sviluppo senza precedenti al fine di sviluppare un vaccino sicuro ed efficace contro la malattia COVID-19 (1). Il normale processo di sviluppo di un farmaco sicuro ed efficace richiede numerose fasi e un importante finanziamento economico, possono passare anche diversi anni dall'inizio della sperimentazione all'effettiva approvazione da parte degli enti nazionali e nazionali di controllo e alla messa in circolazione del prodotto finale (47). Per quanto riguarda i vaccini diretti contro SARS-CoV-2 i tempi sono stati estremamente rapidi: il primo vaccino per il COVID-19 è stato avviato alla sperimentazione clinica il 16 marzo 2020 e nelle prime settimane di dicembre 2020, a meno di un anno dall'inizio della pandemia è stato autorizzato all'immissione in commercio condizionata dall'EMA.

Questa celerità senza precedenti nel processo di sviluppo dei vaccini anti COVID-19 non ha comportato che venissero saltate le tradizionali fasi di verifica dell'efficacia o che il processo di monitoraggio della sicurezza fosse meno rigoroso, ma è stata resa possibile dalla compartecipazione di numerosi fattori:

- una importante collaborazione a livello globale con la messa in campo di risorse umane e finanziamenti economici ingenti da parte di governi ed enti internazionali e sovranazionali e organizzazioni filantropiche private;
- la presenza di un esteso bagaglio di conoscenze sulla struttura e funzione di due coronavirus, SARS-CoV e MERS-CoV, responsabili di eventi epidemici nel passato recente e che presentano delle strette correlazioni filogenetiche con SARS-CoV-2;
- le nuove piattaforme vaccinali come la tecnologia a RNA messaggero (mRNA);
- la conduzione delle varie fasi di valutazione e studio dei farmaci in parallelo e non una dopo l'altra;
- la produzione del vaccino portata avanti in concomitanza con il processo di autorizzazione da parte delle agenzie sovranazionali, internazionali e nazionali preposte alla regolamentazione dei nuovi farmaci.

Al fine di garantire una rapida approvazione dei vaccini senza però venire meno al suo ruolo di garante della sicurezza e dell'efficacia del prodotto, l'EMA, in collaborazione con enti sovranazionali come l'OMS, ha sfruttato una procedura detta "rolling review", che consiste nel valutare i dossier dei farmaci in situazioni di emergenza man mano che i dati vengono resi disponibili dalle aziende (48). Un altro strumento della legislazione dell'Unione Europea che è stato usato per ridurre i tempi della produzione e distribuzione dei vaccini anti-SARS-CoV-19 è stata la approvazione condizionale tramite "Conditional marketing authorisation", una autorizzazione condizionata alla commercializzazione del farmaco. Perché un prodotto farmaceutico abbia questa autorizzazione deve essere dimostrato che il rapporto rischio-beneficio ha un bilancio positivo e devono essere forniti i dati post-marketing per continuare a monitorarne efficacia e

sicurezza, nel caso dei vaccini diretti contro SARS-CoV-2 è stato rafforzato il network della farmacovigilanza a livello europeo sfruttando sia enti come l'ECDC sia le autorità nazionali preposte.

Al momento attuale i vaccini contro COVID-19 approvati e autorizzati dalla European Medicines Agency (EMA) per l'uso nell'Unione Europea sono 5:

- Comirnaty ® (noto come Pfizer) prodotto dalla casa farmaceutica BioNTech Manufacturing GmbH e autorizzato per l'uso il 21/12/2020;
- Jcovden ® (precedentemente conosciuto come COVID-19 Vaccine Janssen) prodotto dalla casa farmaceutica Janssen-Cilag International NV e autorizzato per l'uso l'11/03/2021;
- Nuvaxovid ®, prodotto dalla casa farmaceutica Novavax CZ, a.s. e autorizzato per l'uso il 21/12/2021;
- Spikevax ® (precedentemente conosciuto come COVID-19 Vaccine Moderna), prodotto dalla casa farmaceutica Moderna Biotech Spain S.L. e autorizzato per l'uso il 6/01/2021;
- Vaxzevria ® (precedentemente conosciuto come COVID-19 Vaccine AstraZeneca), prodotto dalla casa farmaceutica AstraZeneca AB e autorizzato per l'uso il 29/01/2021 (49).

1.5.2. Tipologie di vaccino

I vaccini diretti contro SARS-CoV-2 si possono distinguere in base alla tecnologia, o "piattaforma", usata:

- vaccini basati sugli approcci "tradizionali", come quelli a virus inattivato o a virus attenuato;
- vaccini basati su piattaforme che solo in tempi recenti sono entrati in uso, come i vaccini a proteine ricombinanti e quelli a vettore virale;
- vaccini assolutamente innovativi e pioneristici come i vaccini basati sugli acidi nucleici, sia a RNA che a DNA.

Le piattaforme di vaccino tradizionali, i vaccini a virus inattivato o vivo attenuato, e quelli a proteine ricombinanti hanno la caratteristica di

riprodurre in qualche forma l'agente patogeno contro cui sono diretti; i vaccini basati sugli acidi nucleici e quelli a vettore virale invece esplicano la loro azione tramite i geni che codificano l'antigene di interesse così che l'organismo lo possa produrre (50).

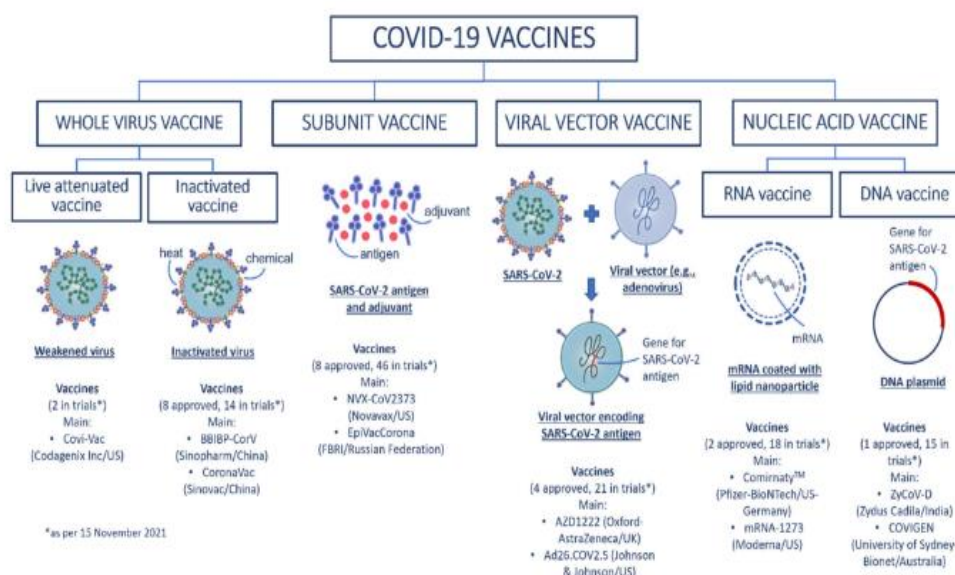


Figura 5 – Categorie di vaccini anti COVID-19

(Eroglu B, Nuwarda RF, Ramzan I, Kayser V. *A Narrative Review of COVID-19 Vaccines*. Vaccines. 1 gennaio 2022)

Dei cinque vaccini che attualmente sono autorizzati per l'uso dall'EMA Comirnaty® e Spikevax® sono vaccini a mRNA, Vaxzevria® e Jcovden® sono vaccini a vettore virale mentre l'ultimo ad essere approvato, Nuvaxovid®, è un vaccino a proteine ricombinanti.

1.5.3. La campagna vaccinale in Italia

In Italia la campagna vaccinale ha avuto inizio il 27 dicembre 2020, il cosiddetto "Vaccine day", giorno che a livello europeo ha dato il via alla distribuzione dei vaccini anti COVID-19, anche se le prime somministrazioni in territorio italiano risalgono al 31 dicembre (51).

Al momento attuale l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA), ha

autorizzato 5 vaccini per l'uso: Comirnaty ® (Pfizer-BioNtech), Spikevax ® (Moderna), Vaxzevria ® (AstraZeneca), COVID-19 Vaccine Janssen ® (Johnson&Johnson) e Nuvaxovid ® (Novavax).

Il Ministero della Salute ha definito un “Piano strategico di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19” in cui è stato stabilito un ordine di priorità nella somministrazione dei vaccini in base al rischio di infezione e di malattia severa. Le categorie di soggetti che hanno ricevuto una somministrazione prioritaria sono state identificate basandosi sugli studi scientifici a disposizione che valutavano fattori come l'età e la presenza di comorbidità correlate ad una più alta mortalità per COVID-19.

Nelle fasi iniziali della campagna vaccinale, in cui la disponibilità delle dosi era limitata, sono state individuate tre categorie da cui iniziare:

- gli operatori sanitari sociosanitari, in quanto presentano un rischio professionale elevato di esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 e possono trasmetterla ai pazienti più fragili e suscettibili;
- i residenti dei presidi residenziali per anziani (RSA), dato che nella prima fase della pandemia un elevato numero di pazienti alloggiati in queste strutture, che per definizione fragili e con molteplici comorbidità, è stato gravemente colpito dal COVID-19;
- le persone di età avanzata (80+), che, per la presenza di un maggior numero di comorbidità e fattori di rischio per la progressione della malattia, presentano un rischio più elevato di malattia severa e tassi di mortalità più alti delle altre fasce d'età.

Grazie all'aumentato numero di dosi disponibili e di vaccini che hanno ricevuto l'autorizzazione dell'EMA il programma di vaccinazione è stato poi man mano ampliato al resto della popolazione, prima a gruppi come le persone con almeno una malattia cronica, il personale scolastico o le forze dell'ordine, poi, gradualmente, anche agli altri seguendo un criterio anagrafico (38, 39).

Il 13 marzo 2021 il Governo italiano ha presentato il “Piano Vaccinale del Commissario straordinario”, che, unitamente al Piano strategico nazionale del Ministero della Salute, stabilisce la strategia attuativa da seguire per il completamento della campagna vaccinale e delinea gli obiettivi preposti, ovvero il raggiungimento di una copertura di almeno l'80% della

popolazione entro settembre 2021 e la somministrazione giornaliera di almeno 500.000 dosi su base nazionale.

Un comunicato stampa dell'Istituto Superiore di Sanità del 13 aprile 2022 afferma che in Italia la campagna vaccinale con i vaccini anti-SARS-CoV-2 ha evitato circa 8 milioni di casi di COVID-19, oltre 500.000 ospedalizzazioni, ha permesso di evitare più di 55.000 ricoveri nelle unità di terapia intensiva e approssimativamente 150.000 decessi (38, 39).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Come evidenziano numerosi studi e report di agenzie come l'OMS, il CDC e lo ECDC, l'epidemiologia e il decorso della pandemia da SARS-CoV-2 sono state notevolmente modificate dall'introduzione dei vaccini e dall'ottenimento di un'ampia copertura vaccinale nella popolazione generale già nel secondo semestre del 2021.

L'obiettivo di questo studio è analizzare i pattern clinici e le caratteristiche epidemiologiche e demografiche dei pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2 vaccinati e non vaccinati contro la malattia da COVID-19.

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO E CRITERI DI INCLUSIONE DEI PAZIENTI

È stato condotto uno studio prospettico su una coorte di pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 nell'Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova in un periodo che va da fine marzo 2021 a dicembre 2021.

Il criterio di inclusione dei soggetti è stato il ricovero durante il periodo preso in analisi con diagnosi di SARS-COV-2 confermata dal rilevamento dell'RNA virale alla Real Time RT-PCR eseguita su campioni provenienti da tamponi rinofaringei o orofaringei.

3.2. RACCOLTA DEI DATI

Sono stati raccolti dati anagrafici, anamnestici, clinici e laboratoristici.

Per ogni soggetto sono state riportate:

- informazioni anagrafiche (sesso, età alla diagnosi);
- specifiche sul ricovero (data del tampone positivo, data del tampone negativo, data di ingresso e data di dimissione, durata del ricovero, eventuale ingresso in terapia semi-intensiva o intensiva, esito del ricovero etc.);
- indici di gravità del decorso clinico seguendo la classificazione del WHO Clinical Progression Scale;
- terapia adottata;
- Complicanze registrate durante il ricovero;
- Comorbidità e fattori di rischio presenti selezionando per l'analisi quelli considerati prognostici per la progressione della malattia dal CDC statunitense (37) e dallo ECDC (39):
 - sesso;
 - classe d'età;
 - ipertensione;
 - obesità;

- diabete;
- patologie respiratorie;
- immunocompromissione;
- cancro attivo negli ultimi 5 anni;
- insufficienza renale cronica;
- scompenso cardiaco;
- cardiopatia ischemica;
- ictus cerebri;
- epatopatia cronica;
- demenza
- tabagismo attivo/pregresso;
- dialisi
- gravidanza.

Sono state indicate le date di effettuazione dei test diagnostici per rilevare lo stato di positività all'infezione da SARS-CoV-2. È stato inoltre utilizzato, al fine di verificare la correttezza delle informazioni e per integrare le informazioni raccolte, anche l'archivio del Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale regionale (SIAVr).

Per valutare eventuali differenze il campione è stato diviso in base allo stato vaccinale distinguendo tra coloro che non hanno eseguito la vaccinazione e coloro che invece sono stati vaccinati con un ciclo completo o parziale.

3.3. DEFINIZIONI IMPIEGATE

La severità della malattia da COVID-19 è stata classificata in base alla WHO Clinical Progression Scale, uno score proposto dall'OMS che consiste in un punteggio che va da 0, non infetto, a 10, decesso (24).

La presenza di patologia delle basse vie respiratorie, nonostante sia riconosciuto che il COVID-19 sia una patologia multisistemica, non è stata considerata come una complicanza ma come un quadro caratteristico della malattia.

I decessi dovuti alla malattia provocata da SARS-CoV-2 sono stati valutati in base alla definizione dell'OMS di decesso da COVID-19, ovvero “un

decesso risultante da una malattia clinicamente compatibile in un caso probabile o confermato di COVID-19, a meno che non vi sia una chiara causa di morte alternativa non correlabile al COVID-19; non dovrebbe esserci un periodo di completa guarigione tra la malattia e il decesso (43)”.

3.4. ANALISI STATISTICA

È stata condotta inizialmente un’analisi descrittiva della popolazione, i dati sono stati elaborati con Microsoft Excel attraverso la costruzione di tabelle e grafici. Sono stati calcolati il test chi-quadrato, il test t di Student o l’one-way ANOVA test per valutare, rispettivamente, differenze tra percentuali e tra medie fra due o più gruppi.

Sono state adottate regressioni multivariate lineari o logistiche per valutare l’impatto di possibili fattori di rischio su determinati outcome (esito del ricovero, ingresso in unità di terapia intensiva etc.) o sul valore di specifici parametri (valore del WHO Clinical Progression scale etc.).

Nel caso di classificazione, si sono calcolati gli OR univariati e gli adjOR multivariati con relativi intervalli di confidenza (IC) al 95% e p-value, mentre per le regressioni lineari si sono riportati i coefficienti β stimati dal modello con relativi IC al 95% e p-value.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. I p value non significativi sono stati indicati con “ns”.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando specifiche librerie del linguaggio di programmazione Python ed il software statistico R.

4. RISULTATI

4.1. ANALISI DESCRITTIVA

4.1.1. Andamento dei ricoveri

Durante lo studio sono stati analizzati 461 pazienti ospedalizzati nell'Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova in un periodo compreso tra marzo e dicembre 2021.

Il 56,4% dei ricoveri (n. 260) è avvenuto nel periodo autunnale (1 settembre – 1 dicembre), con un picco di 101 ricoveri avvenuti nel solo mese di novembre 2021 (Figura 6).

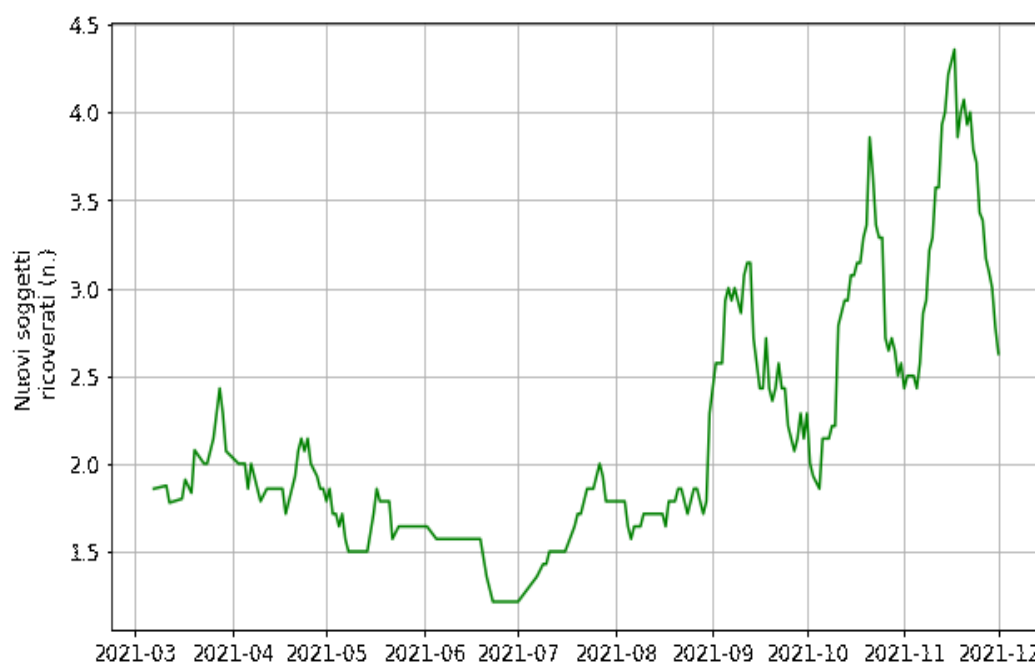


Figura 6. Incidenza giornaliera di ricoveri – Media mobile a pesi gaussiani centrati con finestra temporale di 14 giorni

In 53 soggetti (11,5%) è stata sequenziata la specifica variante genomica responsabile dell'infezione da SARS-CoV-2: in 46 soggetti (86,8%) si è isolata la variante Delta lignaggio B.1.617.2, in 4 soggetti (7,5%) la variante

Alfa lignaggio B.1.1.7 e in 3 soggetti (5,7%) soggetti la variante Gamma lignaggio P.1.

4.1.2. Stato vaccinale della popolazione e distribuzione dei tipi di vaccino

Suddividendo i pazienti in 2 gruppi in rapporto allo stato vaccinale si osserva che il 63,6% (n. 293) dei ricoverati non ha ricevuto la vaccinazione contro il COVID-19, mentre i restanti 168 soggetti hanno effettuato un ciclo vaccinale completo o parziale.

I soggetti vaccinati sono stati ulteriormente distinti in base al completamento del ciclo vaccinale:

- l'83,3% (n. 140) risulta aver concluso il ciclo vaccinale con due dosi (vaccini Comirnaty ® - BioNTech/Pfizer, Vaxzevria ® - ex Vaccino COVID-19 AstraZeneca, Spikevax ® - ex COVID-19 Moderna mRNA -1273 e Sinovac ®) o una singola dose (Jcovden ® - ex Vaccino COVID-19 Janssen);
- il 15,5% (n. 26) risulta aver completato solo parzialmente la vaccinazione;
- l'1,2% (n. 2) dei soggetti risultano aver già ricevuto la dose booster al momento del ricovero.

Tra i 168 soggetti che hanno effettuato un ciclo vaccinale completo o parziale i vaccini sono così distribuiti (Figura 7):

- Il 72,6% (n. 122) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto Comirnaty ® - BioNTech/Pfizer;
- Il 12,5% (n. 21) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto Vaxzevria ® (ex Vaccino COVID-19 AstraZeneca);
- Il 5,9% (n. 10) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto Jcovden ® (ex Vaccino COVID-19 Janssen);
- Il 5,9% (n. 10) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto Spikevax ® (ex COVID-19 Moderna mRNA -1273);

- L'1,8% (n. 3) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto Sinovac-CoronaVac ®, vaccino attualmente non approvato per l'uso nell'Unione Europea;
- L'1,2% (n. 2) dei soggetti vaccinati risulta aver ricevuto una vaccinazione eterologa, ovvero la somministrazione di farmaci diversi per le dosi vaccinali seguenti alla prima.

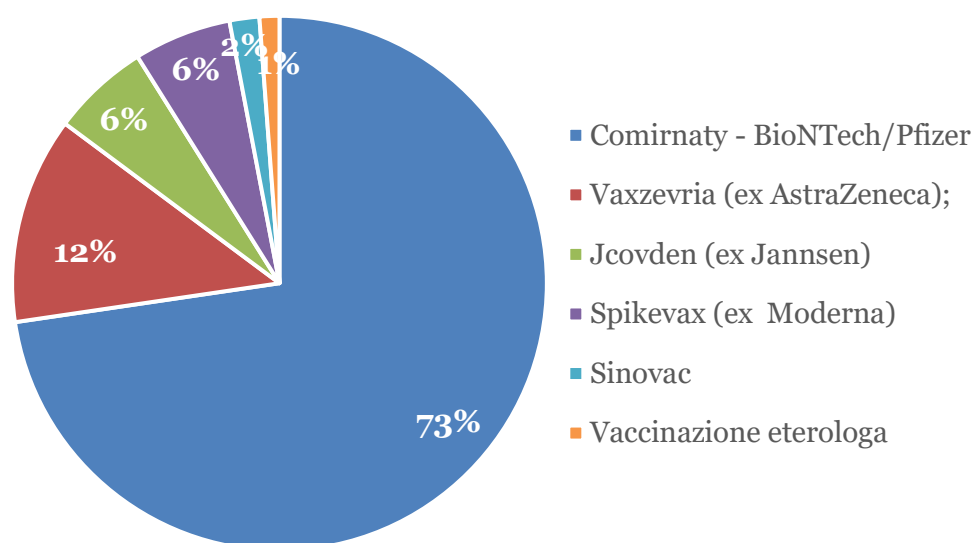


Figura 7. Distribuzione percentuale dei tipi di vaccino nei 168 soggetti con ciclo vaccinale completo

Tra i 168 soggetti sottoposti a vaccinazione nel 61,9% dei casi (n. 104) è stato analizzato il titolo anticorpale all'inizio del ricovero (sierologia positiva per IgG anti-proteina Spike al tempo 0) trovando un titolo medio di $2429,4 \pm 8579,0$ kAU/l: in particolare nel 38,5% dei casi (n. 40) il titolo è risultato inferiore a 10 kAU/l, nel 32,7% (n. 34) superiore a 500 10 kAU/l e nelle restanti 30 rilevazioni è risultato compreso tra i due valori soglia.

4.1.3. Caratteristiche demografiche della popolazione in esame

Analizzando le caratteristiche demografiche della popolazione in esame si osserva che il 56,4% (n. 260) dei soggetti ricoverati è di sesso maschile.

Complessivamente l'età media risulta essere di $65,7 \pm 19,3$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 99 anni).

Tra i 293 soggetti non vaccinati l'età media è di $59,2 \pm 18,6$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 95 anni), mentre tra i vaccinati l'età media è di $76,9 \pm 14,9$ anni (età minima di 25 anni ed età massima di 99 anni (Tabella I).

Tra i 260 soggetti di sesso maschile l'età media rilevata è di $64,6 \pm 18,5$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 99 anni), di questi tra i 160 non vaccinati l'età media è di $57,6 \pm 18,5$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 95 anni) mentre tra i vaccinati è di $75,8 \pm 14,4$ anni (età minima di 29 anni ed età massima di 95 anni). Tra i 201 soggetti di sesso femminile l'età media rilevata è di $67,1 \pm 20,2$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 98 anni), tra i 133 non vaccinati l'età media è di $61,2 \pm 19,8$ anni (età minima di 0 anni ed età massima di 95 anni) mentre tra i vaccinati è di $78,7 \pm 15,7$ anni (età minima di 25 anni ed età massima di 98 anni).

Tabella I. Età vaccinati e non vaccinati – media e deviazione standard

Stato vaccinale	media \pm DS	p
Vaccinati (n.168)	$76,9 \pm 14,9$	< 0,001
Non vaccinati (n.293)	$59,2 \pm 18,6$	

4.1.4. Comorbidità e fattori di rischio di progressione della popolazione

Nel 24,5% (n. 113) dei soggetti non si riscontra alcuna comorbidità, nel 27,1% (n. 125) se ne registra una sola, nel 22,6% (n. 104) se ne riscontrano due ed infine nei rimanenti 119 soggetti vengono identificate tre o più comorbidità e fattori di rischio.

Andando a confrontare i pazienti ricoverati in base allo stato vaccinale si osserva che mentre tra i vaccinati la percentuale maggiore di soggetti presenta un numero di comorbidità e fattori di rischio ≥ 3 (38,5% vs 18,8%), tra coloro che non hanno effettuato la vaccinazione anti COVID-19 la

percentuale più elevata (33,1% vs 9,5%) dei soggetti non presenta nessun fattore di rischio o comorbidità (Tabella II).

Tabella II. Distribuzione percentuale e assoluta del numero di comorbidità/fattori di rischio, per stato vaccinale

Numero comorbidità /Fattori di rischio	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
0	24,5% (n. 113)	9,5% (n. 16)	33,1% (n. 97)	<0,001
1	27,1% (n. 125)	25,6% (n. 43)	28% (n. 82)	ns
2	22,6% (n. 104)	26,8% (n. 45)	20,1% (n. 59)	ns
≥3	25,8% (n. 119)	38,5% (n. 64)	18,8% (n. 55)	<0,001

La condizione morbosa che più frequentemente si riscontra nel campione in esame è l'ipertensione arteriosa, presente nel 51,2% (n. 236) dei pazienti, seguono il diabete mellito e l'obesità, rilevati rispettivamente nel 21,7% (n. 100) e 13,2% (n. 61) dei soggetti ricoverati. Tra le altre comorbidità più rappresentate tra i ricoverati analizzati nello studio ci sono le patologie respiratorie, riscontrate nell'11,5% (n. 53) dei pazienti, la presenza di cancro attivo negli ultimi 5 anni, rilevato nel 10,8% (n. 50), la cardiopatia ischemica, rilevata nel 10,6% (n. 49) dei pazienti, l'anamnesi positiva per tabagismo attivo o pregresso nel 10,4% (n. 48) dei soggetti e la demenza riscontrata nel 9,5% (n. 44) dei pazienti. Le altre comorbidità e fattori di rischio che sono stati esaminati sono presenti in percentuali molto minori. Per i vari fattori di rischio e comorbidità sono state confrontate le frequenze nella popolazione dei pazienti sottoposti a vaccinazione e nei non vaccinati, fatta eccezione per la gravidanza che, avendo varianza intra-gruppo nulla, non ha reso possibile effettuare il test chi-quadrato.

Per molti di questi fattori analizzati sono emerse delle differenze statisticamente significative in funzione dello stato vaccinale: patologie come l'ipertensione arteriosa (67,3% vs 42%), il diabete mellito (26,8% vs 18,8%), l'insufficienza renale cronica (10,1% vs 4%), la presenza di cancro attivo negli ultimi 5 anni (17,9% vs 6,8%), l'immunocompromissione (9,5% vs 4,8%), lo scompenso cardiaco (9,5% vs 2%), la cardiopatia ischemica

(14,9% vs 8,2%), l'ictus cerebri (9,5% vs 4,4%) e la demenza (18,4% vs 4,4%) risultano più rappresentate tra i 168 pazienti vaccinati (Tabella III).

Tabella III. Distribuzione percentuale e assoluta delle comorbidità/fattori di rischio, per tipo e stato vaccinale

Comorbidità/Fattori di rischio	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
Ipertensione arteriosa	51,2% (n. 236)	67,3% (n. 113)	42% (n. 123)	<0,001
Obesità	13,2% (n. 61)	11,9% (n. 20)	14% (n. 41)	ns
Diabete mellito	21,7% (n. 100)	26,8% (n. 45)	18,8% (n. 55)	0,04
Patologie respiratorie	11,5% (n. 53)	13% (n. 22)	10,6% (n. 31)	ns
Insufficienza renale cronica	6,3% (n. 29)	10,1% (n. 17)	4% (n. 12)	0,01
Cancro attivo ultimi 5 anni	10,8% (n. 50)	17,9% (n. 30)	6,8% (n. 20)	0,001
Immunocompromissione	6,5% (n. 30)	9,5% (n. 16)	4,8% (n. 14)	0,04
Scompenso cardiaco	4,8% (n. 22)	9,5% (n. 16)	2% (n. 6)	<0,001
Cardiopatía ischemica	10,6% (n. 49)	14,9% (n. 25)	8,2% (n. 24)	0,02
Ictus cerebri	6,3% (n. 29)	9,5% (n. 16)	4,4% (n. 13)	0,03
Epatopatia cronica	3,9% (n. 18)	3,6% (n. 6)	4% (n. 12)	ns
Demenza	9,5% (n. 44)	18,4% (n. 31)	4,4% (n. 13)	<0,001
Tabagismo attivo/pregresso	10,4% (n. 48)	6% (n. 10)	13% (n. 38)	0,01
Gravidanza	1% (n. 5)	0% (n. 0)	1,7% (n. 5)	N.D.
Dialisi	0,7% (n. 3)	0,6% (n.1)	0,7% (n. 2)	ns

4.1.5. Valutazione della gravità del quadro clinico da COVID-19

Per valutare la gravità del quadro clinico del COVID-19 nei soggetti studiati è stato usato come parametro la WHO Clinical Progression Scale: il 6,9% (n. 32) dei ricoveri è stato classificato come malattia lieve, il 47,2% dei pazienti (n. 218) come malattia moderata, il 38,4% (n. 177) come malattia severa e il 7,4% (n. 34) è deceduto per COVID-19 (Figura 8).

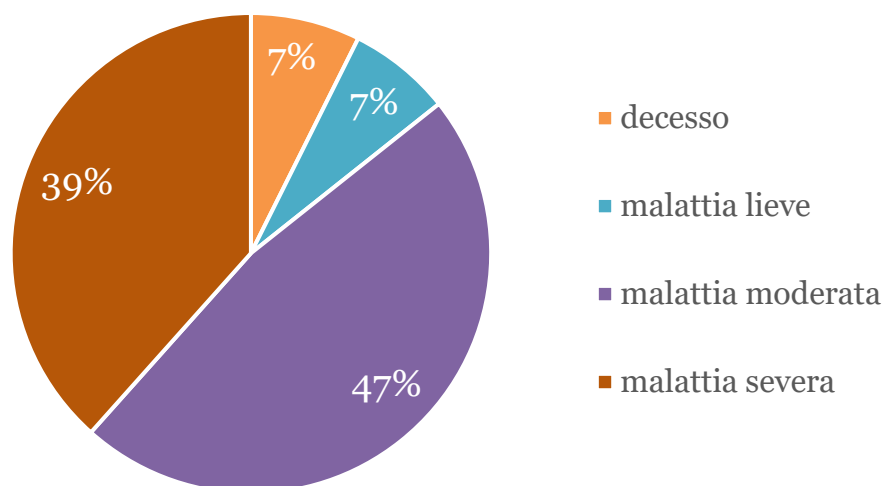


Figura 8. Distribuzione percentuale per gravità della malattia secondo la WHO Clinical Progression Scale

Tra i 168 pazienti che hanno eseguito la vaccinazione anti COVID-19 il 54,2% (n. 91) ha avuto una diagnosi di malattia moderata, il 26,8% (n. 45) di malattia severa, il 10,1% (n. 17) di malattia lieve e n. 15 pazienti sono deceduti.

Per quanto riguarda i 293 ricoverati non vaccinati nel 45% dei casi (n. 132) hanno presentato una malattia classificabile come severa, nel 43,3% dei casi (n. 127) una malattia moderata, nel 5% (n. 15) una malattia lieve e n. 19 pazienti sono deceduti.

Quando si raggruppano i punteggi della WHO Clinical Progression Scale in base alla classe di gravità della malattia andando a distinguere a seconda dello stato vaccinale, si osserva che, mentre nei pazienti ricoverati che hanno ricevuto la vaccinazione anti COVID-19 sono più frequenti complessivamente le forme moderate di malattia, in coloro che non sono stati vaccinati prevalgono quelle severe (Tabella IV).

Tabella IV. Distribuzione percentuale e assoluta per gravità (WHO Clinical Progression Scale), per stato vaccinale

Gravità	Totale (n.461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
Malattia lieve	6,9% (n. 32)	10,1% (n. 17)	5% (n. 15)	ns
Malattia moderata	47,2% (n.218)	54,2% (n. 91)	43,3% (n. 127)	0,02
Malattia severa	38,4% (n. 177)	26,8% (n. 45)	45% (n. 132)	0,001
Decesso	7,4% (n. 34)	8,9% (n. 15)	6,5% (n. 19)	ns

Esaminando più nel dettaglio i valori del WHO score nel campione si osserva che le percentuali che statisticamente risultano significativamente diverse valutando lo stato vaccinale sono quelle riferite al punteggio 2 (6,5% vs 2,7%), al punteggio 5 (45,2% vs 34,8%) e al punteggio 8 (0,6% vs 4,4%) (Tabella V).

Tabella V. Distribuzione percentuale e assoluta della WHO Clinical Progression Scale, per stato vaccinale

WHO Clinical Progression Scale		Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
Malattia lieve	1	2,1% (n. 10)	2,4% (n. 4)	2% (n. 6)	ns
	2	4,1% (n. 19)	6,5% (n. 11)	2,7% (n. 8)	0,04
	3	0,7% (n. 3)	1,2% (n. 2)	0,3% (n. 1)	ns
Malattia moderata	4	9,1% (n. 42)	8,9% (n. 15)	9,2% (n. 27)	ns
	5	38,6% (n. 178)	45,2% (n. 76)	34,8% (n. 102)	0,02
Malattia severa	6	19,5% (n. 90)	14,9% (n. 25)	22,2% (n. 65)	ns
	7	0% (n. 0)	0% (n. 0)	0% (n. 0)	ND
	8	3% (n. 14)	0,6% (n. 1)	4,4% (n. 13)	0,02
	9	15,4% (n. 71)	11,3% (n. 19)	17,7% (n. 52)	ns
Decesso	10	7,4% (n. 34)	8,9% (n. 15)	6,5% (n. 19)	ns

4.1.6. Distribuzione e prevalenza delle complicanze acute del COVID-19

Nell'86,6% (n. 399) dei ricoveri è stata fatta diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2. Indipendentemente dallo stato vaccinale, la complicanza che è stata

riscontrata più frequentemente è l'insufficienza respiratoria, rilevata nel 84,8% dei casi (n. 391). Le altre complicanze risultano invece meno comuni, con percentuali osservate sull'intero campione che vanno da un massimo del 18% (n. 83) per le sovrainfezioni e coinfezioni batteriche ad un minimo del 1,3% (n. 6) delle complicanze gastrointestinali (Figura 7).

Fatta eccezione per le complicanze dovute alle sovrainfezioni/coinfezioni batteriche e alle complicanze cardiologiche, che hanno una percentuale più alta di presentazione nei soggetti vaccinati e al rilievo di trombosi venosa profonda, più frequentemente riscontrato nei non vaccinati, non sembrano esserci differenze statisticamente significative tra le due popolazioni distinte sulla base dello stato vaccinale (Tabella VI)

Tabella VI. Distribuzione percentuale e assoluta delle complicanze acute del COVID-19 rilevate durante il ricovero, per stato vaccinale

Complicanze	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
Insufficienza respiratoria	84,8% (n. 391)	80,3% (n. 135)	87,4% (n. 256)	ns
Sovrainfezione/coinfezione batterica	18% (n. 83)	25% (n. 42)	14% (n. 41)	0,03
Sovrainfezione/coinfezione fungina	5,6% (n. 26)	5,3% (n. 9)	5,8% (n. 17)	ns
Sepsi	7,4% (n. 34)	9,5% (n. 16)	6,1% (n. 18)	ns
Danno renale acuto	6,3% (n. 29)	7,7% (n. 13)	5,5% (n. 16)	ns
Embolia polmonare	3,9% (n. 18)	4,8% (n. 8)	3,4% (n. 10)	ns
Trombosi venosa profonda	12,1% (n. 56)	7,7% (n. 13)	14,7% (n. 43)	0,02
Complicanze cardiologiche	11,3% (n. 52)	15,5% (n. 26)	8,9% (n. 26)	0,03
Complicanze neurologiche	1,9% (n. 9)	1,8% (n. 3)	2,0% (n. 6)	ns
Complicanze endocrinologiche	3,5% (n. 16)	3,6% (n. 6)	3,4% (n. 10)	ns
Complicanze gastrointestinali	1,3% (n. 6)	0,6% (n. 1)	1,7% (n. 5)	ns

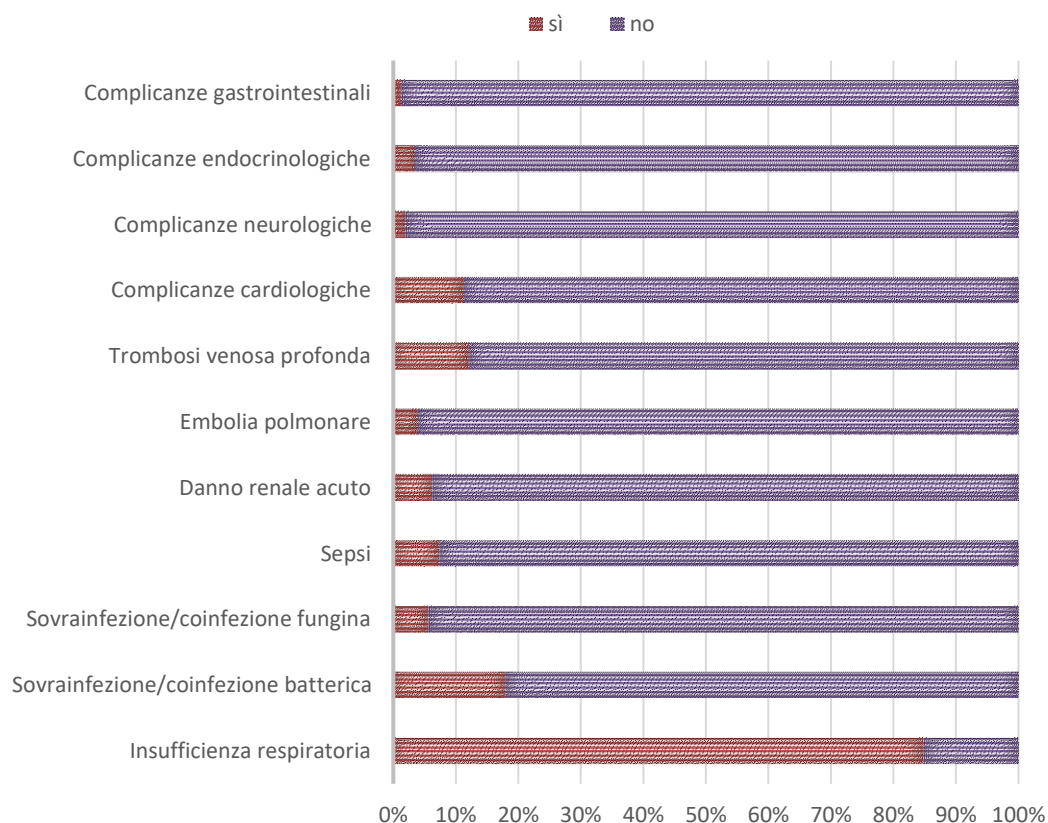


Figura 9. Distribuzione percentuale delle complicanze legate alla sindrome da COVID-19 nei soggetti in studio indipendentemente dallo stato vaccinale

(sì = presenza della complicanza/no= assenza della complicanza)

Il campione in studio è stato analizzato anche in base al numero di complicanze che sono state rilevate in acuto durante l'ospedalizzazione: l'11,7% (n. 54) dei pazienti ricoverati non ha presentato complicanze nel decorso, il 49,7% (n. 229) ha presentato almeno una complicanza, spesso coincidente con l'insufficienza respiratoria, e rispettivamente il 19% (n. 88) e il 19,5% (n. 90) hanno avuto 2 o un numero di complicanze maggiore o uguale a 3.

Tra coloro che hanno ricevuto la vaccinazione anti COVID-19 il 13,7% (n. 23) non ha presentato complicanze, nel 44% (n. 74) dei casi è stata riscontrata almeno una complicanza durante il ricovero, nel 20,2% (n. 34) dei casi 2 e nel 22% (n. 37) un numero pari o maggiore a 3 complicanze. All'interno della popolazione non vaccinata il 10,6% (n. 31) ha avuto un ricovero privo di complicanze, il 52,9% (n. 155) ha presentato una

complicanza, il 18,4% (n. 54) 2 eventi e il 18% (n. 53) un numero uguale o superiore a 3 complicanze.

Le percentuali tra i due gruppi non sembrano variare in modo statisticamente significativo (Tabella VII).

Tabella VII. Distribuzione percentuale e assoluta del numero di complicanze, per stato vaccinale

Numero complicanze	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
0	11,7% (n. 54)	13,7% (n. 23)	10,6% (n. 31)	ns
1	49,7% (n. 229)	44% (n. 74)	52,9% (n. 155)	ns
2	19% (n. 88)	20,2% (n. 34)	18,4% (n. 54)	ns
≥3	19,5 % (n. 90)	22% (n. 37)	18% (n. 53)	ns

4.1.7. Prevalenza dei ricoveri in terapia intensiva e in subintensiva e caratteristiche anagrafico-cliniche dei soggetti ricoverati

Del totale dei soggetti ricoverati, il 31% (n.143) è transitato per un reparto di terapia semi-intensiva, mentre il 21,4% (n.99) è stato ricoverato in Unità di Terapia intensiva. Il numero medio di giorni trascorsi in Unità di terapia intensiva è pari a $14,7 \pm 11,3$.

Nella popolazione suddivisa in vaccinati e non vaccinati si osserva rispettivamente il ricorso alla terapia subintensiva nel 20,2% (n. 34) e nel 37,2% (n. 109). Per quanto riguarda la necessità di ricovero in Unità di Terapia Intensiva tra i vaccinati la percentuale è pari al 13,1% (n. 22) mentre tra i non vaccinati è pari al 26,3% (n. 77) (Tabella VIII).

Tabella VIII. Distribuzione percentuale e assoluta dei ricoveri in UTI e in terapia subintensiva per stato vaccinale

	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
Terapia subintensiva				
Sì	31% (n. 143)	20,2% (n. 34)	37,9 % (n. 109)	< 0,001
no	69% (n. 318)	79,8% (n. 134)	62,1% (n. 184)	
UTI				
Sì	21,5% (n.99)	13,1% (n. 22)	26,3% (n. 77)	0,001
No	78,5% (n. 362)	86,9% (n. 146)	73,7% (n. 216)	

Dei 143 soggetti che hanno necessitato di un ricovero in un reparto di terapia subintensiva il 76,2% (n.109) non era vaccinato, mentre per quanto riguarda i 99 pazienti che hanno necessitato delle cure in Unità di Terapia Intensiva si osserva che i non vaccinati corrispondono al 77,8% (n.77).

L'analisi dell'età media dei soggetti che hanno richiesto il ricovero in Unità di Terapia intensiva mostra che tra coloro che si sono sottoposti alla vaccinazione e i non vaccinati esiste una differenza di età media statisticamente significativa: mentre i primi mediamente hanno $68,5 \pm 12,2$ anni, il secondo gruppo ha un'età media di $58,9 \pm 13,1$ anni (Tabella IX).

Tra i n. 99 pazienti ricoverati in terapia intensiva i decessi sono stati n. 8 (8%), n. 2 soggetti erano vaccinati mentre i restanti n.6 non erano vaccinati contro SARS-CoV-2.

Tabella IX. Età media dei pazienti ricoverati in UTI, vaccinati e non vaccinati

		media \pm DS	p
Età media ricoveri in UTI	Vaccinati (n. 22)	$68,5 \pm 12,2$	0,003
	Non vaccinati (n. 77)	$58,9 \pm 13,1$	

4.1.8. Informazioni sul decorso: durata dei ricoveri, tempo di negativizzazione e tempo dalla positivizzazione al ricovero

La durata media dei ricoveri per COVID-19 presso l'U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali nel periodo in studio è di $16,1 \pm 14,1$ giorni, tra i soggetti vaccinati e i soggetti non vaccinati non varia in modo statisticamente significativo (Tabella 12).

Un altro elemento che è stato valutato è il tempo trascorso dal rilievo della positività a SARS-CoV-2 e il ricovero nell'U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali: il tempo medio è pari a $4,3 \pm 7,3$ giorni.

Andando a studiare il tempo di negativizzazione nei soggetti in cui è disponibile questo dato (n. 419) si è visto che nell'intero campione dei ricoverati corrisponde a $28,9 \pm 18,3$ giorni e non sembra variare in modo statisticamente significativo in rapporto allo stato vaccinale dei pazienti (Tabella XII).

4.1.9. Distribuzione delle terapie impiegate

Nel campione in esame è stata analizzata la terapia somministrata: corticosteroidi, terapia anticoagulante e terapia antibiotica sono stati somministrati rispettivamente nell'84,1%, 94,8% e 75,1% dei casi, l'antivirale Remdesivir nel 44,6%, la somministrazione di plasma iperimmune è stata usata nel 14,7% dei casi, gli anticorpi monoclonali anti-proteina Spike nel 15,2% mentre immunomodulatori e altre terapie rispettivamente nel 5% e nell'1,7% dei pazienti (Figura 10).

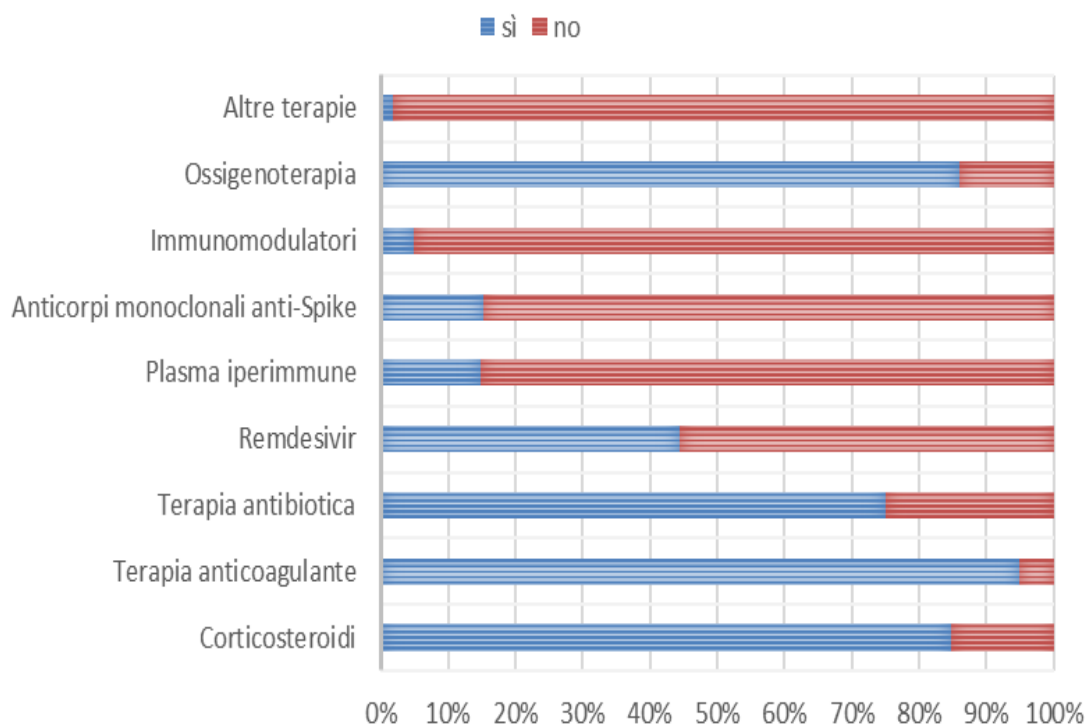


Figura 10. Distribuzione percentuale delle terapie impiegate nel campione in studio indipendentemente dallo stato vaccinale

La somministrazione di ossigeno a scopo terapeutico è stata necessaria per l'85,9% (n. 396) dei pazienti: è stata analizzata più nel dettaglio il tipo e le modalità di ossigenoterapia ed è emerso che il 47,7% (n. 189) dei pazienti ha necessitato di ossigenoterapia a bassi flussi, per lo più erogata tramite dispositivi come le cannule nasali, il 20,7% (n. 82) dei casi ha richiesto la erogazione di ossigenoterapia ad alti flussi, per il 9% (n. 36) dei pazienti è stato necessario ricorrere alla ventilazione non invasiva e il 22,5% (n. 89) dei pazienti ha necessitato di intubazione e ventilazione meccanica (Figura 11).

Andando ad analizzare gli n. 89 soggetti che hanno necessitato di intubazione e ventilazione meccanica, costituenti il 19,3% del campione, si osserva che il 75,3% (n.67) di questi sono non vaccinati e i restanti n. 22 sono vaccinati. Tra coloro che hanno eseguito la vaccinazione solo il 13,1% (n. 22) è stato intubato e ha ricevuto ventilazione meccanica, tra i non vaccinati la percentuale è del 22,9% (n. 67), quindi significativamente più alta (Tabella X).

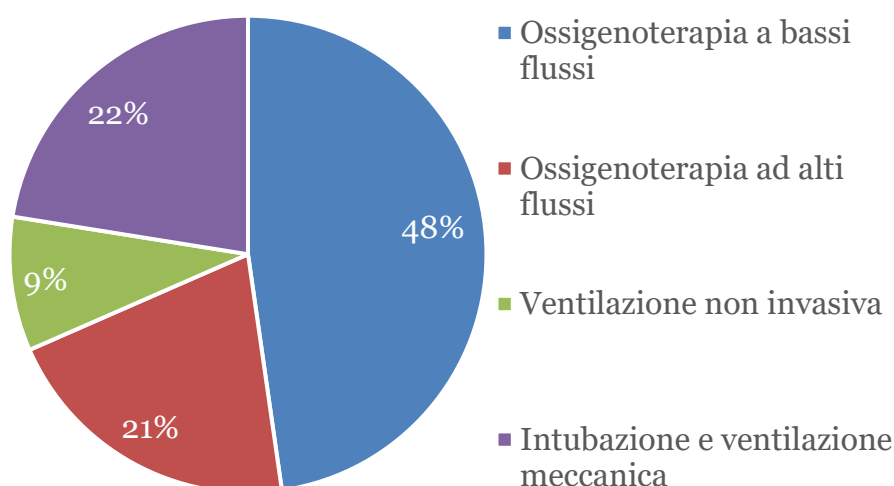


Figura 11. Distribuzione percentuale delle modalità di ossigenoterapia impiegate

Tabella X. Distribuzione percentuale della necessità di intubazione e ventilazione meccanica, per stato vaccinale

Intubazione e VM	Totale (n. 461)	Vaccinati (n. 168)	Non vaccinati (n. 293)	p
sì	19,3% (n. 89)	13,1% (n. 22)	22,9% (n. 67)	0,01
no	80,7% (n. 372)	86,9% (n. 146)	77,1% (n. 226)	

4.1.10. Distribuzione degli esiti del ricovero

Andando ad esaminare il decorso clinico del campione in esame si può osservare che il 9,1% (n. 42) dei ricoveri è esitato in un decesso (Figura 12), mentre 419 soggetti sono stati dimessi. Tra coloro che sono stati dimessi l'80,7% dei soggetti (n. 337) è stato dimesso a domicilio mentre e una percentuale minore, il 18,3% (n. 81), è stata trasferita in un Ospedale di Comunità.

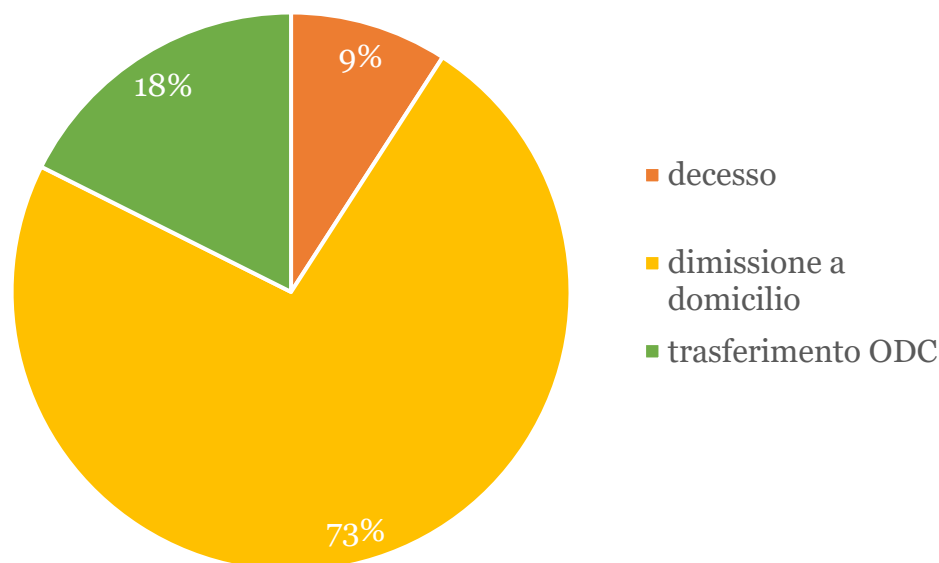


Figura 12. Distribuzione percentuale degli esiti del ricovero

Tra i n. 42 decessi rilevati nel campione in esame n. 34 sono stati registrati come decessi causati dal COVID-19, l'età media dei pazienti deceduti risulta pari a $80,76 \pm 10$ anni.

Tra i pazienti vaccinati i decessi sono stati n. 20 di cui n. 15 attribuibili al COVID-19, risultando quindi nell'8,9% dei ricoveri esitati in decesso con un'età media dei deceduti pari a $87,7 \pm 8,8$ anni.

Per quanto riguarda i pazienti non sottoposti ad un ciclo vaccinale anti-Covid i decessi sono stati n. 22 di cui n. 19 attribuibili alla malattia causata da SARS-CoV-2, con una percentuale dell'6,5% dei ricoveri esitati in decesso e un'età media dei deceduti pari a $80,6 \pm 11$ anni.

La differenza di percentuale dei ricoveri esitati in un decesso tra i vaccinati e i non vaccinati non risulta statisticamente significativa (Tabella XI).

Tabella XI. Decessi per COVID-19 tra i vaccinati e i non vaccinati - distribuzione percentuale e frequenza assoluta

Decessi per COVID-19	percentuale	età media + DS	p
Vaccinati (n.168)	8,9 % (n. 15)	$87,7 \pm 8,8$	ns
Non vaccinati (n.293)	6,5% (n. 19)	$80,6 \pm 11$	

4.2. ANALISI DELLE CORRELAZIONI

4.2.1. Correlazioni tra fattori di rischio e parametri descrittivi del decorso dell'infezione da SARS-CoV-2

È stata condotta un'indagine preliminare per stabilire le correlazioni fra possibili fattori di rischio indipendentemente associati alla gravità della malattia e tre parametri descrittivi del decorso clinico avuto dai soggetti e in generale del decorso dell'infezione da SARS-CoV-2: la WHO Clinical Progression Scale, la durata del ricovero presso l'Azienda Ospedaliera di Padova ed infine il numero di giorni impiegati per la negativizzazione dall'infezione. Come fattori di rischio sono stati considerati fattori anagrafici (sesso e età, suddivisa in classi per semplificare l'analisi) e clinici (stato vaccinale al momento della positività e comorbidità); le covariate continue (classe d'età e numero di comorbidità registrate) sono state opportunamente dicotomizzate. I risultati di questa analisi statistica sono presentati nella Tabella XII.

Le covariate più determinanti sono risultate essere la classe d'età e la presenza di ipertensione arteriosa, entrambe risultate significativamente correlate a tutti e tre i parametri analizzati.

I pazienti affetti da obesità hanno valori significativamente più alti sia per quanto riguarda la WHO Clinical Progression scale sia per la durata del ricovero, così come i soggetti con cancro attivo negli ultimi 5 anni risultano essere ricoverati e rimanere positivi mediamente per un numero di giorni maggiore rispetto ai soggetti privi di tale comorbidità. Il numero di comorbidità/fattori di rischio stesso sembra essere determinante, risultando significativamente correlato sia alla durata del ricovero che al tempo di negativizzazione dall'infezione, che aumentano all'aumentare del numero e sono maggiori nei pazienti con numero di comorbidità e fattori di rischio ≥ 3 .

Lo stato vaccinale risulta significativamente correlato al valore della WHO Clinical Progression Scale, con un valore mediamente più elevato tra coloro che non hanno ricevuto la vaccinazione rispetto a chi l'ha ricevuta.

Dati clinici come la presenza di immunocompromissione e lo stato di gravidanza risultano significativamente correlati alla WHO Clinical Progression Scale con valori più bassi nei soggetti in cui sono riscontrati: questo dato va però letto considerando la scarsa numerosità del campione e la probabile presenza di fattori confondenti. Nei pazienti con diabete, insufficienza renale cronica e cardiopatia ischemica è stata rilevata una correlazione significativa con l'aumento della durata del ricovero.

Tabella XII. Media e deviazione standard dei principali parametri clinici legati alla sindrome da COVID-19 in funzione di fattori di rischio anagrafico-clinici

Caratteristiche soggetti		WHO Clinical Progression Scale		Durata ricovero		Tempo negativizzazione (n. 419)	
		media ± DS	p	media ± DS	p	media ± DS	p
Sesso	<i>F</i>	5,9 ± 2,2	ns	15,8 ± 12,2	ns	27,7 ± 13,4	ns
	<i>M</i>	6,0 ± 2,2		16,25 ± 15,4		29,8 ± 21,3	
Classe d'età	<i>0-59</i>	5,6 ± 2,1	0,013	11,3 ± 8,5	<	24,5 ± 16,2	<
	<i>60-69</i>	6,3 ± 2,0		18,1 ± 16,6		30,3 ± 22,2	
	<i>70-79</i>	6,4 ± 2,1		21,6 ± 17,4		31,3 ± 20,9	
	<i>80+</i>	5,9 ± 2,3		17,7 ± 14,5		33,2 ± 14,8	
Stato vaccinale	<i>Non vaccinato</i>	6,1 ± 2,1	0,042	15,6 ± 13,6	ns	28,4 ± 19,4	ns
	<i>Ciclo incompleto</i>	5,3 ± 1,7		13,7 ± 8,3		27,6 ± 11,5	
	<i>Ciclo completo</i>	5,7 ± 2,3		17,4 ± 15,9		30,2 ± 16,9	
	<i>Booster</i>	8 ± 2,8		21 ± 2,8		nd	
Ipertensione	<i>No</i>	5,7 ± 2,1	0,007	13,9 ± 13,7	<	26,1 ± 16,6	0,001
	<i>Si</i>	6,2 ± 2,2		18,2 ± 14,1		31,9 ± 19,5	
Obesità	<i>No</i>	5,8 ± 2,2	0,005	15,3 ± 13,9	0,003	28,5 ± 19,2	ns
	<i>Si</i>	6,7 ± 2,1		21,0 ± 14,0		31,2 ± 11,5	
Diabete	<i>No</i>	5,9 ± 2,1	ns	15,2 ± 13,3	0,011	28,4 ± 17,2	ns

	<i>Si</i>	6,2 ± 2,4		19,2 ± 16,4		30,6 ± 22,0	
Patologie respiratorie	<i>No</i>	5,9 ± 2,1	ns	15,9 ± 14,1	ns	27,8 ± 15,6	0,046
	<i>Si</i>	6,1 ± 2,5		17,6 ± 14,0		38,5 ± 32,9	
Immunocompromissione	<i>No</i>	6,1 ± 2,2	< 0,001	16,1 ± 14,3	ns	28,6 ± 17,3	ns
	<i>Si</i>	4,6 ± 2,0		16,2 ± 11,3		34,0 ± 29,7	
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	15,4 ± 12,9	0,037	27,8 ± 16,5	0,018
	<i>Si</i>	5,6 ± 2,3		21,8 ± 20,6		38,3 ± 28,0	
Insufficienza renale cronica	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	15,6 ± 13,9	0,007	28,8 ± 18,4	ns
	<i>Si</i>	5,9 ± 2,4		22,8 ± 14,5		31,1 ± 15,6	
Scompenso cardiaco	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	16,0 ± 14,1	ns	28,8 ± 18,5	ns
	<i>Si</i>	5,6 ± 2,2		18,2 ± 12,5		31,6 ± 12,7	
Cardiopatia ischemica	<i>No</i>	5,9 ± 2,1	ns	15,4 ± 13,6	0,003	28,5 ± 18,7	ns
	<i>Si</i>	6,4 ± 2,5		21,7 ± 16,8		32,2 ± 12,8	
Ictus	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	15,9 ± 14,1	ns	28,8 ± 18,5	ns
	<i>Si</i>	6,0 ± 2,2		19,2 ± 13,8		30,4 ± 13,8	
Epatopatia cronica	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	15,9 ± 14,0	ns	28,9 ± 18,5	ns
	<i>Si</i>	5,8 ± 2,7		18,9 ± 16,4		28,6 ± 11,8	
Dialisi	<i>No</i>	5,9 ± 2,2	ns	15,9 ± 13,6	ns	28,9 ± 18,3	ns
	<i>Si</i>	7,7 ± 2,3		46,7 ± 41,0		30,0 ± 8,2	
Demenza	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	ns	16,0 ± 14,1	ns	28,6 ± 18,6	ns
	<i>Si</i>	6,0 ± 2,4		16,0 ± 14,2		32,0 ± 14,1	
Gravidanza	<i>No</i>	6,0 ± 2,2	0,007	16,1 ± 14,1	ns	29,0 ± 18,3	ns
	<i>Si</i>	3,4 ± 2,4		10,2 ± 10,9		18,0 ± 6,6	
Tabagismo attivo/pregresso	<i>No</i>	5,9 ± 2,2	ns	15,2 ± 13,0	ns	29,0 ± 18,7	ns
	<i>Si</i>	6,1 ± 2,0		20,8 ± 20,8		27,7 ± 14,8	

Numero comorbidità	0	5,5 ± 1,9	ns	10,8 ± 8,5	< 0,001	25,2 ± 16,1	< 0,001
	1	6,1 ± 2,0		15,0 ± 13,1		26,4 ± 14,9	
	2	5,9 ± 2,2		16,8 ± 14,4		30,0 ± 16,7	
	≥3	6,2 ± 2,4		21,4 ± 16,8		35,0 ± 23,7	
Titolo anticorpale	< 10 (n. 40)	5,6 ± 2,1	ns	15,7 ± 14,4	ns	33,7 ± 20,4	ns
	10-500 (n. 30)	5,3 ± 1,8		16,3 ± 14,0		29,9 ± 16,8	
	> 500 (n. 34)	5,5 ± 2,1		16,9 ± 15,2		24,8 ± 11,9	

Per verificare in maniera più approfondita le correlazioni fra i fattori di rischio identificati ed i tre parametri considerati, si è performata poi una regressione lineare multivariata, utilizzando come variabili indipendenti tutte le covariate anagrafico-cliniche opportunamente rese numeriche e come outcome continuo dipendente, rispettivamente, la WHO Clinical Progression Scale, la durata del ricovero ed il tempo di negativizzazione. Si sono dunque raccolti, per ogni covariata, i coefficienti β (indicativi dell'incremento nella variabile outcome dovuto all'incremento unitario nella covariata di interesse) e le relative significatività statistiche (Tabella XIII).

Si noti che per non considerare variabili fra loro dipendenti non è stata considerata la covariata indicante il numero di comorbidità mentre per non ridurre la dimensionalità del dataset è stata eliminata dall'analisi la variabile indicante il titolo anticorpale, definita solo per una minoranza dei soggetti in esame.

I risultati confermano l'importanza della classe d'età, con ogni passaggio alla classe d'età successiva risultato significativamente associato ad un incremento sia dei giorni del ricovero sia di quelli necessari alla negativizzazione. Ogni step verso il completamento dello stato vaccinale, al contrario, risulta significativamente correlato ad una diminuzione sia della WHO Clinical Progression Scale, e quindi della gravità del quadro clinico, che della durata della positività.

Per quanto riguarda le comorbidità, le più impattanti risultano essere l'obesità (associata ad un aumento della WHO Clinical Progression Scale e della durata del ricovero) e la presenza di cancro attivo negli ultimi 5 anni (determinante un incremento importante nei giorni di ricovero e di positività).

Il sesso maschile e la presenza di patologie respiratorie risultano associate ad un incremento significativo nel tempo di negativizzazione.

Infine, gravidanza e dialisi risultano significativamente associate, rispettivamente, alla WHO Clinical Progression Scale ed alla durata del ricovero, sebbene sia probabile che tali risultati siano influenzati dalla numerosità estremamente bassa di soggetti con questi fattori clinici all'interno del campione.

Tabella XIII. Regressioni lineare per caratteristica dei soggetti

Caratteristiche soggetti	WHO clinical progression scale		Durata ricovero		Tempo negativizzazione	
	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p
Sesso <i>F = 0, M = 1</i>	0,1 (-0,4; 0,5)	ns	1,1 (-1,6; 3,7)	ns	3,8 (0,1; 7,5)	0,04 4
Classe d'età <i>0-59 = 0, 60-69 = 1, 70-79 = 2, 80+ = 3</i>	0,2 (-0,1; 0,5)	ns	2,5 (1,1; 4,0)	0,001	3,3 (1,2; 5,3)	0,0 02
Stato vaccinale <i>Non vacc = 0, Incompl. = 1, Compl. = 2, Booster = 3</i>	-0,3 (-0,6; -0,1)	0,01 3	-0,8 (-2,3; 0,8)	ns	-2,5 (-4,8; -0,2)	0,03 3
Ipertensione <i>No = 0, Si = 1</i>	0,3 (-0,1; 0,8)	ns	0,4 (-2,6; 3,3)	ns	2,0 (-2,2; 6,2)	ns
Obesità <i>No = 0, Si = 1</i>	0,8 (0,2; 1,4)	0,01 2	6,8 (3,0; 10,6)	< 0,001	3,7 (-1,5; 8,9)	ns
Diabete <i>No = 0, Si = 1</i>	-0,0 (-0,5; 0,5)	ns	0,3 (-2,9; 3,4)	ns	-1,5 (-6,0; 3,0)	ns
Patologie respiratorie <i>No = 0, Si = 1</i>	0,2 (-0,6; 0,7)	ns	-0,8 (-4,7; 3,2)	ns	8,1 (2,2; 14,0)	0,0 07
Immunocompromissione <i>No = 0, Si = 1</i>	-1,1 (-2,1; -0,2)	ns	-2,7 (-8,5; 3,1)	ns	3,0 (-5,4; 11,4)	ns
Cancro attivo negli ultimi 5 anni <i>No = 0, Si = 1</i>	0,3 (-0,6; 0,9)	ns	7,3 (2,7; 11,8)	0,00 2	8,6 (2,2; 15,0)	0,0 09

Insufficienza renale cronica	No = 0, Si = 1	-0,4 (-1,1; 0,6)	ns	2,3 (-3,2; 7,7)	ns	-0,8 (-9,2; 7,5)	ns
Scompenso cardiaco	No = 0, Si = 1	-0,3 (-1,3; 0,7)	ns	-1,5 (-7,6; 4,7)	ns	-0,4 (-10,0; 9,2)	ns
Cardiopatía ischemica	No = 0, Si = 1	0,2 (-0,5; 0,9)	ns	2,8 (-1,5; 7,1)	ns	0,5 (-5,9; 6,9)	ns
Ictus	No = 0, Si = 1	-0,2 (-1,0; 0,6)	ns	0,1 (-5,1; 5,4)	ns	-2,1 (-10,2; 5,9)	ns
Epatopatía cronica	No = 0, Si = 1	-0,1 (-1,1; 0,9)	ns	2,1 (-4,3; 8,5)	ns	-1,5 (-10,6; 7,6)	ns
Dialisi	No = 0, Si = 1	1,5 (-1,0; 4,1)	ns	25,7 (10,0; 41,4)	0,001	1,5 (-19,6; 22,7)	ns
Demenza	No = 0, Si = 1	-0,1 (-0,8; 0,6)	ns	-3,5 (-8,1; 1,1)	ns	0,7 (-6,4; 7,8)	ns
Gravidanza	No = 0, Si = 1	-2,0 (-3,9; -0,0)	0,048	-2,3 (-14,6; 10,0)	ns	-3,8 (-20,3; 12,6)	ns
Tabagismo attivo/pregresso	No = 0, Si = 1	0,3 (-0,4; 0,9)	ns	6,2 (2,1; 10,3)	0,003	-1,6 (-7,2; 4,1)	ns

4.2.2. Correlazioni tra fattori di rischio e gli esiti del ricovero

Nell'analisi i pazienti ricoverati sono stati quindi suddivisi in tre gruppi, a seconda dell'esito del loro ricovero: decesso, trasferimento in Ospedale di Comunità e dimissione regolare.

La distribuzione dei soggetti nei tre sottogruppi, stratificata per le principali covariate di rischio, è presentata nella Tabella XIV.

Si può notare come a seconda della classe d'età, dello stato vaccinale e del numero di comorbidità le distribuzioni degli esiti del ricovero siano significativamente diverse.

Allo stesso modo la distribuzione degli esiti risulta significativamente diversa fra soggetti con diagnosi di ipertensione, patologie respiratorie, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, cardiopatía ischemica, ictus e demenza e soggetti privi di tali comorbidità. Le altre covariate non risultano invece significativamente correlata all'esito dell'ospedalizzazione, fatta eccezione per gravidanza e demenza per cui, avendo varianza intra-gruppo nulla, non è stato possibile effettuare il test chi-quadrato.

Tabella XIV. Distribuzione degli esiti del ricovero per caratteristiche dei soggetti

Caratteristiche soggetti	Deceduto (n. 42)		Trasferito (n. 81)		Dimesso (n. 338)		Total e (n. 461) n	p	
	N	%	n	%	n	%			
Sesso	<i>F</i>	20	10,0	41	20,4	140	69,7	201	ns
	<i>M</i>	22	8,5	40	15,4	198	76,2		
Classe d'età	<i>0-59</i>	2	1,2	7	4,1	160	94,7	169	< 0,001
	<i>60-69</i>	2	2,5	9	11,4	68	86,1	79	
	<i>70-79</i>	6	8,1	16	21,6	52	70,3	74	
	<i>80+</i>	32	23,0	49	35,3	58	41,7	139	
Stato vaccinale	<i>Non vaccinato</i>	22	7,5	38	13,0	233	79,5	293	0,001
	<i>Ciclo incompleto</i>	1	3,8	6	23,1	19	73,1	26	
	<i>Ciclo completo</i>	17	12,1	37	26,4	86	61,4	140	
	<i>Booster</i>	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2	
Ipertensione	<i>No</i>	9	4,0	23	10,2	193	85,8	225	< 0,001
	<i>Sì</i>	33	14,0	58	24,6	145	61,4	236	
Obesità	<i>No</i>	39	9,8	64	16,0	297	74,3	400	ns
	<i>Sì</i>	3	4,9	17	27,9	41	67,2	61	
Diabete	<i>No</i>	32	8,9	56	15,5	273	75,6	361	ns
	<i>Sì</i>	10	10,0	25	25,0	65	65,0	100	
Patologie respiratorie	<i>No</i>	31	7,6	72	17,6	305	74,8	408	0,007
	<i>Sì</i>	11	20,8	9	17,0	33	62,3	53	
Immunocompromissione	<i>No</i>	38	8,8	77	17,9	316	73,3	431	ns
	<i>Sì</i>	4	13,3	4	13,3	22	73,3	30	
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	<i>No</i>	35	8,5	68	16,5	308	74,9	411	ns
	<i>Sì</i>	7	14,0	13	26,0	30	60,0	50	
IRC	<i>No</i>	36	8,3	73	16,9	323	74,8	432	0,016
	<i>Sì</i>	6	20,7	8	27,6	15	51,7	29	
Scompenso cardiaco	<i>No</i>	37	8,4	74	16,9	328	74,7	439	0,007
	<i>Sì</i>	5	22,7	7	31,8	10	45,5	22	
Cardiopatia ischemica	<i>No</i>	33	8,0	62	15,0	317	76,9	412	< 0,001
	<i>Sì</i>	9	18,4	19	38,8	21	42,9	49	
Ictus	<i>No</i>	33	7,6	73	16,9	326	75,5	432	< 0,001
	<i>Sì</i>	9	31,0	8	27,6	12	41,4	29	
Epatopatia cronica	<i>No</i>	40	9,0	78	17,6	325	73,4	443	ns
	<i>Sì</i>	2	11,1	3	16,7	13	72,2	18	
Dialisi	<i>No</i>	42	9,2	81	17,7	335	73,1	458	N.D.

	<i>Si</i>	0	0,0	0	0,0	3	100, 0	3	
Demenza	<i>No</i>	30	7,2	62	14,9	324	77,9	416	<
	<i>Si</i>	12	27,3	19	43,2	13	29,5	44	0,001
Gravidanza	<i>No</i>	42	9,2	81	17,8	333	73,0	456	N.D.
	<i>Si</i>	0	0,0	0	0,0	5	100, 0	5	
Tabagismo attivo/pregresso	<i>No</i>	39	9,4	77	18,6	297	71,9	413	ns
	<i>Si</i>	3	6,3	4	8,3	41	85,4	48	
Numero comorbidità	0	1	0,9	10	8,8	102	90,3	113	< 0,001
	1	9	7,2	17	13,6	99	79,2	125	
	2	12	11,5	17	16,3	75	72,1	104	
	≥3	2 0	16,8	37	31,1	62	52,1	119	
Titolo anticorpale	< 10 (n. 40)	7	17,5	12	30, 0	21	52,5	40	ns
	10-500 (n. 30)	2	5,9	6	17,6	26	76,5	34	
	> 500 (n. 34)	2	6,7	12	40, 0	16	53,3	30	

Per indagare in maniera più precisa il rapporto fra fattori di rischio ed esito del ricovero, si è poi performata una regressione logistica multinomiale, utilizzando come variabile dipendente l'esito del ricovero, considerando come valore di riferimento la dimissione, e come covariate indipendenti gli stessi fattori di rischio riportati in Tabella XIII, fatta eccezione per gravidanza e demenza e presenza di dose booster (varianza nulla), titolo anticorpale (definita solo per un sottogruppo dei soggetti) e numero di comorbidità (collineare alla presenza delle comorbidità stesse).

I risultati, riportati in Tabella XV, confermano il ruolo fondamentale di età e stato vaccinale: i soggetti con più di 80 anni risultano significativamente più predisposti al decesso e al trasferimento in Ospedale di Comunità, mentre i soggetti nella classe 70-79 solo al trasferimento, ed una vaccinazione tanto parziale quanto completa garantisce invece un effetto significativamente protettivo nei confronti della morte. Per quanto riguarda le comorbidità, si evidenzia come solo ictus e demenza siano associate ad un maggior rischio di decesso, mentre obesità e cardiopatia ischemica risultano significativamente correlate ad un incremento del rischio di subire un trasferimento in Ospedale di Comunità.

Tabella XV. Regressione logistica: con variabile dipendente esito del ricovero (riferimento: dimissione regolare).

Caratteristiche soggetti		Esito ricovero = Decesso			Esito ricovero = Trasferito		
		adjO R	adjOR 95% IC	p	adjO R	adjOR 95% IC	P
Sesso	<i>F</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>M</i>	1,5	(0,6 - 3,4)	ns	0,9	(0,5 - 1,6)	
Classe d'età	<i>0-59</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>60-69</i>	2,1	(0,3 - 15,9)	ns	2,6	(0,9 - 7,7)	Ns
	<i>70-79</i>	5	(0,8 - 30,3)	ns	4,9	(1,6 - 14,5)	0,004
	<i>80+</i>	30,4	(5,5 - 167,8)	< 0,001	16,7	(1,6 - 14,5)	< 0,001
Stato vaccinale	<i>Non vaccinato</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Ciclo incompleto</i>	0,1	(0 - 0,9)	0,037	0,6	(0,2 - 2,2)	Ns
	<i>Ciclo completo</i>	0,4	(0,2 - 0,9)	0,032	0,6	(0,3 - 1,3)	Ns
	<i>Booster</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ipertensione	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,6	(0,6 - 4,2)	ns	1	(0,5 - 1,9)	Ns
Obesità	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1	(0,3 - 4,2)	ns	3	(1,3 - 6,5)	0,007
Diabete	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,7	(0,3 - 2,0)	ns	1,4	(0,7 - 2,7)	Ns
Patologie respiratorie	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	2,3	(0,8 - 6,1)	ns	0,6	(0,2 - 1,5)	Ns
Immunocompromissione	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	2,1	(0,4 - 12,3)	ns	1	(0,2 - 3,9)	Ns
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,7	(0,5 - 5,6)	ns	2,1	(0,8 - 5,2)	Ns
IRC	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1	(0,3 - 3,5)	ns	0,7	(0,2 - 1,9)	Ns
Scompenso cardiaco	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	2,2	(0,5 - 8,9)	ns	2	(0,6 - 6,7)	Ns
Cardiopatía ischemica	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,8	(0,6 - 5,6)	ns	3,5	(1,5 - 8,1)	0,003
Ictus	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	3,2	(1,0 - 10,2)	0,049	1	(0,3 - 2,9)	Ns
Epatopatia cronica	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,2	(0,2 - 8,4)	ns	0,8	(0,2 - 3,6)	Ns
Demenza	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	3,6	(1,3 - 10,2)	0,017	3,2	(1,3 - 7,6)	Ns
Tabagismo attivo/pregresso	<i>No</i>	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,4	(0,1 - 1,6)	ns	0,3	(0,1 - 1,1)	Ns

4.2.3. Correlazioni tra fattori di rischio e ricovero in Unità di Terapia Intensiva

Si è infine rappresentata la distribuzione dei soggetti per tipologia di ricovero (Unità di Terapia Intensiva o no), stratificando i soggetti per i principali fattori di rischio, riportando per ciascuna variabile gli OR rispetto ad una categoria presa come riferimento (Ref.).

Rispetto alla categoria di soggetti fra gli 0 ed i 59 anni d'età, emerge un rischio significativamente maggiore nei soggetti fra i 60 ed i 69 anni ed un rischio significativamente più basso di necessitare di terapia intensiva fra i soggetti più anziani (80+), che va interpretato non tanto come un rischio minore quanto come la frequente controindicazione alle cure intensivistiche nelle fasce d'età più avanzate.

L'aver ricevuto una vaccinazione completa, rispetto al non aver ricevuto alcuna dose, comporta una diminuzione del rischio di essere ricoverati in Unità di Terapia Intensiva pari al 53%.

Per quanto riguarda le comorbidità, esclusivamente la presenza di obesità risulta correlata ad un maggior rischio di terapia intensiva, mentre la presenza di immunocompromissione e demenza risulta significativamente associata ad un minor rischio della stessa, ma questo risultato deve essere interpretato nell'ottica di una maggiore fragilità dei pazienti affetti da queste condizioni che porta alla controindicazione delle cure intensivistiche e anche come influenzato dalla scarsa numerosità dei soggetti presentanti tali patologie.

Tabella XVI. Distribuzione dei soggetti per tipologia ricovero e caratteristiche dei soggetti

Caratteristiche soggetti	Ricoverato in terapia ordinaria/semintensiva (n. 362)		Ricoverato in terapia intensiva (n. 99)		Totale (n. 461) n	OR (95% IC)	P	
	n	%	n	%				
Sesso	<i>F</i>	159	79,1	4 2	20,9	201	Ref.	-
	<i>M</i>	203	78,1	5 7	21,9			

Classe d'età	0-59	128	75,7	4 1	24,3	169	Ref.	-
	60-69	50	63,3	2 9	36,7	79	1,8 (1,0 - 3,2)	0,044
	70-79	51	68,9	2 3	31,1	74	1,4 (0,8 - 2,6)	ns
	80+	133	95,7	6	4,3	139	0,1 (0,1 - 0,3)	< 0,001
Stato vaccinale	Non vaccinato	216	73,7	7 7	26,3	293	Ref.	-
	Ciclo incompleto	24	92,3	2	7,7	26	0,2 (0,1 - 1,0)	ns
	Ciclo completo	120	85,7	2 0	14,3	140	0,5 (0,3 - 0,8)	0,006
	Booster	2	100,0	0	0,0	2	0,6 (0,0 - 11,7)	ns
Ipertensione	No	178	79,1	4 7	20,9	225	Ref.	-
	Si	184	78,0	5 2	22,0	236	1,1 (0,7 - 1,7)	ns
Obesità	No	327	81,8	7 3	18,3	400	Ref.	-
	Si	35	57,4	2 6	42,6	61	3,3 (1,9 - 5,9)	< 0,001
Diabete	No	288	79,8	7 3	20,2	361	Ref.	-
	Si	74	74,0	2 6	26,0	100	1,4 (0,8 - 2,3)	ns
Patologie respiratorie	No	317	77,7	9 1	22,3	408	Ref.	-
	Si	45	84,9	8	15,1	53	0,6 (0,3 - 1,4)	ns
Immunocompromissione	No	333	77,3	9 8	22,7	431	Ref.	-
	Si	29	96,7	1	3,3	30	0,1 (0,0 - 0,9)	0,035
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	No	318	77,4	9 3	22,6	411	Ref.	-
	Si	44	88,0	6	12,0	50	0,6 (0,3 - 1,1)	ns
IRC	No	336	77,8	9 6	22,2	432	Ref.	-
	Si	26	89,7	3	10,3	29	0,4 (0,1 - 1,4)	ns
Scompenso cardiaco	No	342	77,9	9 7	22,1	439	Ref.	-

	<i>Si</i>	20	90,9	2	9,1	22	0,4 (0,1 - 1,5)	ns
Cardiopatìa ischemica	<i>No</i>	325	78,9	8 7	21,1	412	Ref.	-
	<i>Si</i>	37	75,5	1 2	24,5	49	1,2 (0,6 - 2,4)	ns
Ictus	<i>No</i>	335	77,5	9 7	22,5	432	Ref.	-
	<i>Si</i>	27	93,1	2	6,9	29	0,3 (0,1 - 1,1)	ns
Epatopatia cronica	<i>No</i>	349	78,8	9 4	21,2	443	Ref.	-
	<i>Si</i>	13	72,2	5	27,8	18	1,4 (0,5 - 4,1)	ns
Dialisi	<i>No</i>	361	78,8	9 7	21,2	458	Ref.	-
	<i>Si</i>	1	33,3	2	66,7	3	7,4 (0,7 - 83,0)	ns
Demenza	<i>No</i>	319	76,5	9 8	23,5	417	Ref.	-
	<i>Si</i>	43	97,7	1	2,3	44	0,1 (0,0 - 0,6)	0,011
Gravidanza	<i>No</i>	357	78,3	9 9	21,7	456	Ref.	-
	<i>Si</i>	5	100,0	0	0,0	5	0,3 (0,0 - 6,0)	ns
Tabagismo attivo/progresso	<i>No</i>	326	78,9	8 7	21,1	413	Ref.	-
	<i>Si</i>	36	75,0	1 2	25,0	48	1,3 (0,6 - 2,5)	ns
Numero comorbidità	<i>0</i>	90	79,6	2 3	20,4	113	Ref.	-
	<i>1</i>	92	73,6	3 3	26,4	125	1,4 (0,8 - 2,6)	ns
	<i>2</i>	87	83,7	17	16,3	104	0,8 (0,4 - 1,5)	ns
	<i>≥3</i>	93	78,2	2 6	21,8	119	1,2 (0,6 - 2,1)	ns
Titolo anticorpale	<i>< 10 (n. 40)</i>	37	92,5	3	7,5	40	Ref.	-
	<i>10-500 (n. 30)</i>	29	96,7	1	3,3	30	0,4 (0,0 - 4,3)	ns
	<i>> 500 (n. 34)</i>	30	88,2	4	11,8	34	1,6 (0,3 - 7,9)	ns

Per affinare ulteriormente l'analisi si è dunque utilizzata una regressione logistica multivariata, utilizzando gli stessi filtri di cui sopra, ovvero eliminando variabili/gruppi con varianza nulla e variabili collineari. Il

risultato della regressione, presentato in Tabella XVIII, conferma il significativo minor rischio di necessitare di terapia intensiva per i soggetti con 80 o più anni e per quelli affetti da immunocompromissione, dato che, come è stato affermato in precedenza, va interpretato in termini non di rischio ma di frequente controindicazione alle cure intensivistiche, e dimostra la forte correlazione tra la presenza di obesità e la necessità di terapia intensiva: i soggetti obesi risultano sviluppare un rischio di 2,8 volte superiore di ingresso in terapia intensiva rispetto ai soggetti non affetti da tale patologia.

Le altre variabili non risultano invece significativamente associate all'outcome considerato.

Tabella XVII. Regressione logistica multivariata: variabile dipendente tipologia del ricovero

Caratteristiche soggetti		Tipologia ricovero = Terapia intensiva		
		adjOR	adjOR 95% IC	p
Sesso	<i>F</i>	Ref.	-	-
	<i>M</i>	0,9	(0,5 - 1,5)	ns
Classe d'età	<i>0-59</i>	Ref.	-	-
	<i>60-69</i>	1,5	(0,8 - 2,9)	ns
	<i>70-79</i>	1,1	(0,5 - 2,5)	ns
	<i>80+</i>	0,1	(0 - 0,4)	0,001
Stato vaccinale	<i>Non vaccinato</i>	Ref.	-	-
	<i>Ciclo incompleto</i>	1,0	(0,5 - 2,0)	ns
	<i>Ciclo completo</i>	0,3	(0,1 - 1,4)	ns
	<i>Booster</i>	ND	ND	ND
Ipertensione	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,7	(0,9 - 3,1)	ns
Obesità	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	2,8	(1,5 - 5,5)	0,002
Diabete	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,0	(0,5 - 1,9)	ns
Patologie respiratorie	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,7	(0,3 - 1,6)	ns
Immunocompromissione	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,1	(0 - 0,8)	0,033
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,9	(0,3 - 2,7)	ns
IRC	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,5	(0,1 - 2,4)	ns
Scompenso cardiaco	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,1	(0,2 - 6,1)	ns
Cardiopatia ischemica	<i>No</i>	Ref.	-	-

	<i>Si</i>	1,9	(0,8 - 4,5)	ns
Ictus	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,4	(0,1 - 2,1)	ns
Epatopatia cronica	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,6	(0,5 - 5,6)	ns
Demenza	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	0,3	(0 - 2,4)	ns
Tabagismo attivo/pregresso	<i>No</i>	Ref.	-	-
	<i>Si</i>	1,2	(0,5 - 2,6)	ns

5. DISCUSSIONE

Nel periodo in studio l'andamento dei ricoveri per COVID-19 nell'U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova è stato coerente con i dati regionali e nazionali sulle ospedalizzazioni, che segnalano un netto aumento nel quadrimestre autunnale in particolare a partire dall'ultima settimana di ottobre.

Nei 53 soggetti del campione in esame in cui è stato eseguito il sequenziamento genomico la distribuzione delle varianti rispecchia la diffusione sul territorio nazionale con la prevalenza della variante Delta a partire dal giugno 2021 (52) (Figura 13).

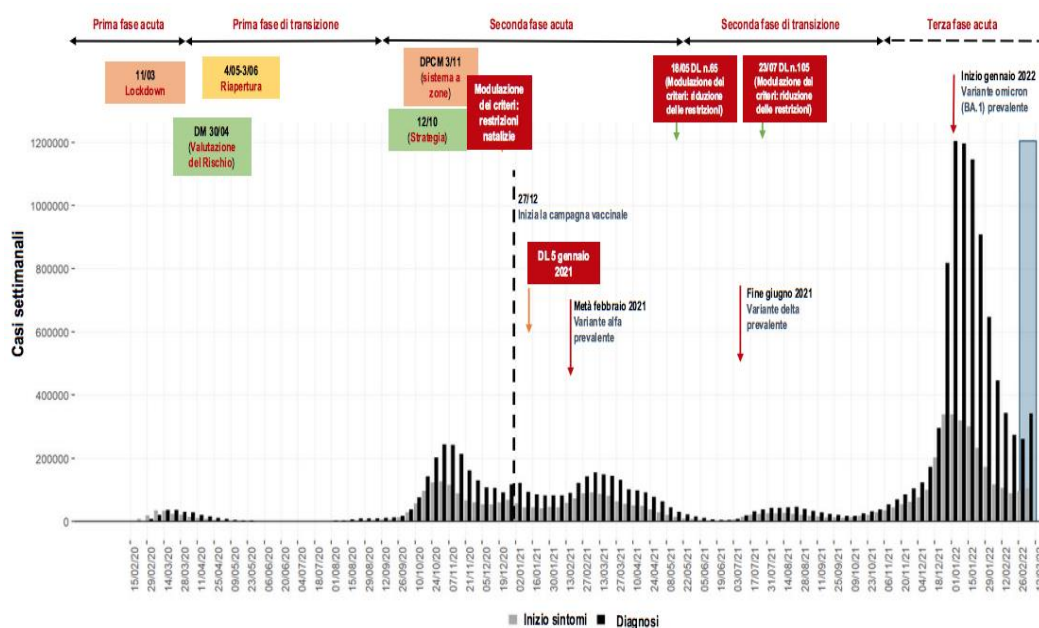


Figura 13. Curva epidemica in Italia per data di diagnosi e data inizio sintomi, fasi della pandemia, principali interventi di contenimento adottati e comparsa di varianti di interesse per la sanità pubblica, 30/01/2020– 16/03/2022

(Fonte ISS - sorveglianza integrata COVID-19)

Nella coorte analizzata solo una minoranza dei pazienti, il 36,4%, risulta essere stata sottoposta a vaccinazione contro il COVID-19. Analizzando più

nel dettaglio si può osservare come con il passare dei mesi, da marzo a dicembre, aumenti nel campione la frequenza di soggetti vaccinati con ciclo completo o parziale, compatibilmente alla graduale apertura della vaccinazione a tutte le classi di età e al conseguente aumentare della copertura vaccinale nella popolazione generale. Dato che questo studio prende in considerazione anche dei mesi in cui la campagna vaccinale non era ancora stata estesa a tutta la popolazione, tra i limiti dell'analisi va considerata la scarsa numerosità di soggetti vaccinati con ciclo completo durante il periodo considerato.

Tra i soggetti del campione in esame che hanno eseguito la vaccinazione la maggior parte risulta aver ricevuto il vaccino Comirnaty® - BioNTech/Pfizer, questo corrisponde ai dati nazionali che rilevano una maggior distribuzione di questo farmaco rispetto agli altri (53).

Per i 104 pazienti vaccinati di cui era disponibile il dato è stato esaminato il titolo anticorpale (sierologia positiva per IgG anti-proteina Spike al tempo 0), che è risultato con valori superiori a 10 kAU/l nel 61,5% dei casi (n. 64), ma dall'analisi di tale titolo rilevato all'inizio del ricovero non sono emersi dati statisticamente significativi. È comunque da sottolineare come anche in letteratura non sia ancora stato ben definito il livello di cutoff anticorpale garanzia di protezione immunologica (54).

Andando a valutare le caratteristiche demografiche del campione in esame si nota la prevalenza di soggetti di sesso maschile (56,4%), dato che è conforme a quanto emerge da diversi studi (55–59).

Un importante elemento epidemiologico che emerge chiaramente dai dati raccolti è la differenza tra vaccinati e non vaccinati in termini di età media: mentre nella coorte di pazienti sottoposti a vaccinazione l'età media corrisponde a $76,9 \pm 14,9$ anni, nei non vaccinati è pari a $59,2 \pm 18,6$ anni, quindi significativamente più bassa. Questa importante differenza di età tra i due gruppi è stata riscontrata anche in studi con presupposti simili e campioni di numerosità superiore a quello esaminato in questo studio (60–62).

Nel campione in esame è stata studiata la presenza di alcune comorbidità e di determinati fattori di rischio che dalle attuali evidenze scientifiche sembrano essere associati ad un aumentato rischio di un quadro clinico più severo di COVID-19 (33–35, 57).

Le comorbidità e i fattori di rischio che nello studio sono risultate più frequenti corrispondono in larga parte a quelle che vengono riportate in letteratura.

Studiando il profilo clinico dei pazienti inclusi nello studio si nota che tra i vaccinati e i non vaccinati esiste una significativa differenza nel numero di comorbidità e fattori di rischio rilevati: mentre nel primo gruppo è più frequente un numero ≥ 3 di comorbidità e fattori di rischio, nei soggetti non vaccinati è più frequente avere un'anamnesi del tutto negativa (Tabella II). La presenza di un numero più alto di comorbidità e fattori di rischio tra i pazienti vaccinati è stata rilevata in numerosi studi e report, quanto è stato descritto in questo studio risulta in linea con le attuali evidenze scientifiche (57,60,62,64–67).

I pazienti vaccinati risultano non solo avere un numero generale di comorbidità e fattori di rischio più elevato rispetto ai non vaccinati, ma anche quando questi vengono analizzati individualmente presentano percentuali più elevate della maggioranza delle patologie e condizioni prese in esame. Risultano più frequenti tra i non vaccinati obesità, stato di gravidanza, necessità di dialisi, differenze percentuali che però all'analisi statistica non risultano significative, ed anche tabagismo attivo/pregresso che risulta significativamente più presente nei non vaccinati.

Come parametro per valutare la gravità della malattia causata dall'infezione da SARS-CoV-2 si è scelto di usare la WHO Clinical Progression Scale, uno score proposto dall'OMS per distinguere l'ampio spettro di quadri clinici del COVID-19 (24).

Nell'intero campione il 47,2% (n. 218) dei pazienti risulta aver contratto una malattia classificabile come moderata mentre nel 38,4% (n. 177) è stata fatta diagnosi di malattia severa: tra le due popolazioni distinte sulla base dello stato vaccinale esiste una differenza nella prevalenza delle forme moderate,

che hanno una percentuale più alta nei pazienti vaccinati, mentre le forme di malattia severa hanno una percentuale più alta nei non vaccinati.

Sono state indagate le correlazioni tra la WHO Clinical Progression Scale e lo stato vaccinale ed è risultato che coloro che non hanno ricevuto la vaccinazione anti-COVID-19 hanno valori più elevati rispetto ai vaccinati, dato confermato dalla analisi tramite regressione lineare multivariata.

Questi dati supportano quanto emerge da numerosi studi e dai rapporti di OMS e istituzioni di controllo nazionali e sovranazionali in merito all'efficacia dei vaccini anti COVID-19 nel prevenire le forme più severe della malattia nella maggior parte dei pazienti vaccinati (52,62,65).

Dall'analisi delle correlazioni tra lo score usato per valutare la severità del quadro clinico causato dall'infezione di SARS-CoV-2 e i fattori di rischio studiati è emerso che classe d'età avanzata, la presenza di ipertensione arteriosa o di obesità risultano associati a punteggi mediamente più alti e quindi ad una severità maggiore della malattia da COVID-19; la regressione lineare multivariata ha confermato solo l'obesità come fattore di rischio.

La gravidanza, pur essendo un fattore di rischio per la progressione della malattia da COVID-19, sembrerebbe essere associata a valori mediamente più bassi della WHO Clinical Progression Scale, dato confermato alla regressione lineare multivariata e riportato anche in altri studi (28): tale risultato, apparentemente in contrasto con quanto affermano le evidenze scientifiche, si può spiegare considerando che molti dei ricoveri di donne gravide con infezione da SARS-CoV-2 sono stati eseguiti per un adeguato monitoraggio della fase acuta della malattia al terzo trimestre di gravidanza. Nel campione in esame un altro fattore che, contrariamente a quanto ci si attende considerando i dati in letteratura, è associato in modo statisticamente significativo a valori della WHO Clinical Progression Scale mediamente più bassi è la presenza di immunocompromissione: questo dato può essere interpretato considerando la numerosità non elevata del campione di soggetti con questo fattore di rischio e il fatto che sono state riunite in questa categoria diverse cause di immunocompromissione; questo dato non è stato confermato alla regressione lineare multivariata.

Dall'analisi del campione risulta che solo una minoranza di pazienti ospedalizzati, il 13,4% (n. 62), non presentava una diagnosi di polmonite: dato che riflette la diversa gestione dei quadri più lievi del COVID-19 in cui non c'è una patologia delle basse vie respiratorie, in genere gestiti ambulatorialmente senza necessità di ospedalizzazione o direttamente a domicilio, anche attraverso il sistema delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale.

Al fine di valutare il pattern clinico dato dalla malattia da COVID-19 è stata condotta un'analisi descrittiva delle complicanze acute insorte durante il decorso, queste sono state riscontrate nella maggior parte dei ricoveri: solo l'11,7% dei pazienti del campione in studio ha avuto un ricovero privo di complicanze.

Il dato riscontrato in questa analisi è in linea con quello che emerge da metanalisi e grandi studi multicentrici che riportano la presenza di almeno una complicanza in acuto durante la degenza nella maggioranza dei pazienti studiati: l'incidenza di complicanze nei casi di COVID-19 che richiedono l'ospedalizzazione è elevata (57).

Non sono state riscontrate differenze significative nel numero di complicanze tra vaccinati e non vaccinati né, analizzandole individualmente, sono state osservate differenze significative di percentuali tra i due gruppi fatta eccezione che per poche complicanze (Tabella VI).

Come per le comorbidità, la prevalenza riportata in letteratura delle singole complicanze acute dell'infezione da COVID-19 è molto eterogenea (57,68).

Un importante elemento che è stato studiato al fine di caratterizzare il decorso clinico del campione in esame è stata la necessità di ricovero in Terapia subintensiva e in Unità di Terapia Intensiva.

Rispetto al dato generale del campione, analizzando le due popolazioni distinte sulla base dello stato vaccinale emerge in modo chiaro e statisticamente significativo la differenza tra i due gruppi: i soggetti non vaccinati risultano necessitare di cure più approfondite, come quelle fornite nei reparti subintensivi o di terapia intensiva, in una percentuale maggiore dei casi rispetto ai vaccinati.

Un'altra osservazione che si può fare è la differenza di età media tra i vaccinati, mediamente più anziani, e i non vaccinati, mediamente più giovani, che hanno necessitato di un ricovero in Unità di Terapia Intensiva. Andando ad analizzare in modo più approfondito i ricoveri in terapia intensiva all'interno del campione stratificando i soggetti per i vari fattori di rischio anagrafici e clinici è emerso chiaramente il ruolo dello stato vaccinale nella diminuzione del rischio di necessitare cure intensivistiche (ciclo vaccinale completo OR = 0,5 p = 0,006); questo dato non è però stato confermato dall'elaborazione dei dati tramite regressione logistica multivariata.

Questi dati, in accordo con quanto emerge in letteratura (52,57,65–67), consentono di confermare il ruolo protettivo dei vaccini nei confronti dei quadri più severi di COVID-19 che necessitano di cure intensivistiche.

Tra gli altri fattori di rischio anagrafici e clinici di cui è stata analizzata la correlazione con il ricovero in terapia intensiva, sia alla regressione logistica multinomiale che alla regressione logistica multivariata, è risultato che l'essere affetti da obesità comporta un rischio aumentato di ingresso in terapia intensiva (OR = 3,3, p = < 0,001; adjOR 95% IC = 2,8, p = 0,002).

Come è stato affermato in precedenza, i fattori che in questa analisi sono emersi come associati ad una minore probabilità di ricovero in terapia intensiva devono essere interpretati in termini non di minor rischio ma di frequente controindicazione alle cure intensivistiche per l'intrinseca fragilità dei soggetti che li presentano. In particolare, il ridotto rischio di ricovero in terapia intensiva nei soggetti di età superiore agli 80 anni (OR = 0,1, p = < 0,001; adjOR 95% IC = 0,1, p = 0,001) è un dato noto anche da altri studi con numerosità campionaria elevata (28).

Gli altri fattori di rischio che sono stati analizzati non sono risultati significativi anche se molti di questi sono emersi in numerosi studi come elementi che determinano un maggior rischio di ricovero in terapia intensiva (63,69).

Un indicatore dell'andamento dell'infezione da SARS-CoV-2 che è stato esaminato in questo studio è il tempo di negativizzazione, il cui valore medio non è però risultato variare in modo significativo in funzione dello stato

vaccinale. Dall'analisi delle correlazioni tra il tempo di negativizzazione e i vari fattori anagrafico-clinici in esame tramite regressione lineare multivariata è però emerso che questo valore tende a diminuire con i vari step di completamento dello stato vaccinale, dato che potrebbe suggerire quindi un'efficacia dei vaccini nell'accelerare la risoluzione dell'infezione.

È stata condotta un'analisi della correlazione tra il tempo di negativizzazione e gli altri fattori di rischio ed è emerso che l'età e comorbidità specifiche come l'ipertensione, l'obesità, la diagnosi di cancro attivo negli ultimi 5 anni ed anche il numero di comorbidità presenti tendono ad essere correlate a valori medi più elevati per quanto riguarda i giorni di positività. All'analisi più approfondita tramite regressione lineare multivariata sono risultati come fattori che allungano il tempo di negativizzazione anche il sesso maschile e la presenza di patologie respiratorie, mentre obesità e ipertensione non sono state confermate.

I dati sulla durata della positività raccolti in questo studio hanno valori medi più elevati rispetto a quelli riscontrati nella popolazione generale comprendente tutti i casi di infezione da SARS-CoV-2 che non hanno richiesto l'ospedalizzazione (70).

Al fine di valutare l'andamento del decorso nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 è stata studiata la lunghezza della degenza ed è emerso che la durata del ricovero non varia in modo significativo in funzione dello stato vaccinale, mentre varia, dato confermato anche tramite la regressione lineare multivariata, con determinate comorbidità. Diversamente a quanto emerge da questo studio riguardo alla diversa durata del ricovero in funzione dello stato vaccinale, uno studio sulla popolazione ospedalizzata per COVID-19 norvegese (66) rileva un numero di giorni di ospedalizzazione mediamente più basso tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati ed anche uno studio statunitense conferma questo dato (67).

Come è facilmente intuibile in quanto indica una maggiore fragilità e complessità clinica del paziente, ad un numero maggiore di comorbidità è correlato un ricovero più lungo e, valutando singolarmente i vari fattori di rischio, si osserva che i pazienti di una classe di età più avanzata o affetti da ipertensione arteriosa, obesità, diabete mellito, diagnosi di cancro attivo

negli ultimi 5 anni, insufficienza renale cronica o cardiopatia ischemica tendono a necessitare di un ricovero più lungo; la regressione lineare multivariata conferma la correlazione di classe d'età, obesità e storia di neoplasia attiva negli ultimi 5 anni e a questi aggiunge la necessità di dialisi come fattore legato ad una maggiore lunghezza della degenza.

Quanto emerge dall'analisi della durata del ricovero conferma il ruolo delle comorbidità e dei fattori di rischio riportati in letteratura (33, 35) nell'influenzare il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2.

È stata condotta un'analisi descrittiva della terapia somministrata nel campione in esame: si può osservare che la distribuzione non è uniforme e che, mentre la terapia di prima linea è stata usata nella maggior parte dei soggetti, solo una minoranza dei pazienti ha ricevuto terapie di secondo livello. Nelle prime fasi della pandemia le conoscenze sulla migliore gestione terapeutica di SARS-CoV-2 erano limitate e per questo motivo le linee guida internazionali per la terapia del COVID-19 hanno nel tempo subito modificazioni e alcuni farmaci che inizialmente avevano indicazione all'uso sono stati rimossi o sostituiti da altri.

Quanto emerge dall'analisi dei dati raccolti è che le terapie indicate dalle principali linee guida come standard di cura (20, 21, 65), ovvero corticosteroidi e terapia anticoagulante, sono quelle che sono state somministrate più frequentemente all'interno del campione, rispettivamente nell'84,1% e nel 94,8% dei pazienti. La terapia antibiotica è stata usata nel 75,1% dei pazienti, dato che riflette la tendenza a prescrivere una profilassi antibiotica nei casi moderati o severi di COVID-19 nell'ottica di prevenire o controllare le complicanze infettive nonostante non sia indicato l'uso routinario di questi farmaci dalle attuali linee guida (20, 21, 65). Il minore impiego degli altri trattamenti nel campione in esame riflette il fatto che questi hanno indicazione in un numero più ridotto di casi, sono riservati solo ai quadri infiammatori più severi o nel corso dei mesi le evidenze scientifiche ne hanno smentito l'utilità (21).

Per quanto riguarda la somministrazione di ossigeno a scopo terapeutico si può osservare che solo per una minoranza dei soggetti, il 14,1% (n. 65), non

è stata necessaria: questo riflette la spiccata prevalenza di malattia da COVID-19 moderata o severa nei soggetti ospedalizzati in studio.

Andando ad esaminare coloro che hanno necessitato di ventilazione meccanica invasiva si può osservare che prevalgono i non vaccinati e che tra le due popolazioni c'è una significativa differenza di percentuale: questo dato trova riscontro in diversi studi (59, 61) e nel fatto che tra i non vaccinati c'è un'alta percentuale di forme severe di malattia.

In linea con studi con numerosità campionaria molto più elevata (28,31) tra i trattamenti più usati nel campione in esame si rilevano l'ossigenoterapia, i corticosteroidi e la terapia antibiotica.

Per completare il quadro della descrizione del decorso clinico del COVID-19 nei pazienti ricoverati è stato infine studiato l'esito del ricovero distinguendo tra i ricoveri esitati con il decesso del paziente (n. 42) e i soggetti che sono stati dimessi (n. 419). I pazienti dimessi sono stati ulteriormente distinti: l'80,7% dei soggetti (n. 338) è stato dimesso a domicilio mentre una percentuale minore, il 19,3% (n. 81), è stata trasferita in un Ospedale di Comunità per continuare il processo di stabilizzazione clinica o per il prolungarsi della positività a SARS-CoV-2.

La mortalità per COVID-19 all'interno del campione in esame è pari all'8,9%, un valore che risulta notevolmente inferiore al 17% rilevato in metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura (71), è però importante sottolineare che i dati che sono presenti in letteratura sono molto vari e differiscono molto a seconda del periodo considerato.

Coerentemente con quanto emerge da numerosi studi e dai dati dell'Istituto Superiore della Sanità (50, 67) l'età media dei deceduti è notevolmente più elevata rispetto all'età media del campione generale.

Dall'analisi della distribuzione degli esiti del ricovero emerge il ruolo dello stato vaccinale nella protezione dal decesso: una vaccinazione sia completa che parziale risulta significativamente protettiva dalla morte, dato che viene confermato anche alla regressione logistica multinomiale e multivariata (ciclo vaccinale completo adjOR 95% IC = 0,1, p = 0,037; ciclo vaccinale parziale adjOR 95% IC = 0,4, p = 0,032).

Questo dato supporta il ruolo della vaccinazione nella protezione dai quadri più severi di COVID-19 e dal decesso ed è confermato da alcuni studi che riportano risultati simili (26), anche se molti studi riportano che il rischio di coloro che hanno ricevuto solo una vaccinazione parziale è più simile a quello dei non vaccinati che a quello di chi ha completato il ciclo vaccinale (62).

Tra i fattori di rischio per la progressione della malattia che sono stati analizzati in questo studio quelli che risultano significativamente correlati ad un più elevato rischio di decesso sono la classe d'età, in particolare i pazienti di età superiore agli 80 anni (adjOR 95% IC = 30,4, $p < 0,001$), dato che è ampiamente confermato in letteratura (50, 56, 66), e la presenza di comorbidità come l'ictus cerebri (adjOR 95% IC = 3,2, $p = 0,049$) e la demenza (adjOR 95% IC = 3,6, $p = 0,017$) (Tabella 15).

Il sesso maschile, che in diversi studi è risultato associato ad una mortalità più elevata (31), in questo lavoro non è risultato correlato in modo significativo ad un rischio più elevato di decesso.

Fattori di rischio che correlano ad un aumentata probabilità di trasferimento in Ospedale di Comunità sono l'età avanzata, in particolare le classi di età 70-79 anni e sopra gli 70 anni (classe d'età 70-79 adjOR 95% IC = 4,9, $p = 0,004$; classe d'età >80 anni 79 adjOR 95% IC = 16,7, $p < 0,001$), e comorbidità come l'obesità (adjOR 95% IC = 3, $p = 0,007$) e la presenza di cardiopatia ischemica (adjOR 95% IC = 3,5, $p = 0,003$).

Questo studio presenta numerose limitazioni dovute in gran parte alla sua stessa natura osservazionale che rende il lavoro suscettibile a bias di campionamento.

Tra i limiti che si segnalano in questo studio vi è la mancata valutazione di alcuni elementi comunemente identificati come importanti nella caratterizzazione della malattia causata dall'infezione da SARS-CoV-2: segni e sintomi di presentazione, parametri laboratoristici, saturazione all'ingresso e caratteristiche della polmonite agli esami di imaging non sono stati riportati in questa analisi.

I criteri di inclusione sono stati permissivi e per questo motivo nello studio sono rientrati nello studio anche soggetti che non sono stati propriamente

ricoverati per malattia da COVID-19 ma per altri motivi (interventi in elezione, accertamenti durante la gravidanza, cicli dialitici ecc.) e sono risultati positivi a SARS-CoV-2 ai test di screening routinari, questo, pur riguardando un numero molto contenuto di casi, va considerato come un limite dello studio.

All'interno della popolazione del campione un altro limite è stato rappresentato dalla scarsa numerosità di pazienti con determinati fattori di rischio e comorbidità, fattore che potrebbe aver reso poco attendibili alcuni risultati ottenuti.

6. CONCLUSIONI

Quanto emerge da questo studio eseguito nell'U.O.C di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova è che vi sono delle differenze significative in termini di severità e decorso della malattia da COVID-19 tra la popolazione ospedalizzata che ha ricevuto una vaccinazione parziale o completa e coloro che non sono vaccinati contro SARS-CoV-2.

L'aver eseguito la vaccinazione, in modo più evidente tra chi ha completato il ciclo ma anche tra coloro che non hanno ricevuto entrambe le dosi, risulta associato a:

- Una prevalenza di quadri moderati di COVID-19 rispetto alle forme severe;
- Una protezione dal rischio di decesso;
- Un rischio notevolmente ridotto di necessitare un ricovero in terapia intensiva rispetto ai non vaccinati;
- Una durata della positività mediamente più breve rispetto ai vaccinati.

Come confermano numerosi altri studi, i pazienti vaccinati che richiedono ospedalizzazione sono mediamente più anziani e presentano mediamente un numero maggiore di comorbidità rispetto a coloro che non hanno ricevuto la vaccinazione: questi due elementi emersi dall'analisi mettono in luce come i pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione e sono stati ricoverati in seguito alla infezione da SARS-CoV-2 abbiano una complessità clinica maggiore rispetto ai non vaccinati.

Quanto si può evincere è il ruolo di protezione svolto dai vaccini nei confronti delle forme più severe di malattia da COVID-19.

Anche altri elementi che sono stati studiati, caratteristiche demografiche come sesso e età e la presenza di determinati fattori di rischio, confermano quanto risulta dalla letteratura: alcuni di questi risultano associati ad una maggiore probabilità di sviluppare una forma più severa di COVID-19 o a un tempo di ricovero più lungo, ad una maggiore durata della positività o ad un rischio più elevato di necessitare un ricovero in terapia intensiva.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part (14 January-10 February 2021). Joint WHO-China Study Team report. 2021;(February).
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13).
3. Estimating mortality from COVID-19 [Internet]. [citato 26 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
4. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 1 gennaio 2020;9(1):221–36.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 22 febbraio 2020;395(10224):565–74.
6. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. febbraio 2018;23(2):130–7.
7. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(9).
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26(4).
9. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. 2021;23(2):e3303.

10. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citato 15 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
11. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, A.Woreta T. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern Emerg Med.* 1 giugno 2021;16(4):815–30.
12. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citato 18 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
13. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [citato 3 giugno 2022]. Disponibile su: https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-5008?rfr_dat=cr_pub++oPubMed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
14. SARS-CoV-2 variants of concern as of 12 May 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citato 17 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
15. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citato 17 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
16. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* luglio 2021;19(7):409–24.

17. World Health Organization. Global Consultation on a Decision Framework for Assessing the Impact of SARS-CoV-2 Variants of Concern on Public Health Interventions, 29 March 2021: Meeting Report: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IG.
18. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 18 maggio 2022]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 febbraio 2020;395(10223):497–506.
20. OMS. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. 2021B. 2021;(January).
21. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.
22. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. settembre 2020;173(5):362–7.
23. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(2).
24. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(8).
25. Stokes EK. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citato 15 maggio 2022];69. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>

26. Kenny G, Mallon PW. COVID19- clinical presentation and therapeutic considerations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 29 gennaio 2021;538:125–31.
27. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15 febbraio 2020;395(10223):507–13.
28. Group ICC, Baillie JK, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza FA, et al. ISARIC COVID-19 Clinical Data Report issued: 27 March 2022 [Internet]. medRxiv; 2022 [citato 13 giugno 2022]. pag. 2020.07.17.20155218. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20155218v15>
29. Clinical characteristics of COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citato 20 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
30. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [citato 20 maggio 2022]. Disponibile su: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019&source=covid19_landing&usage_type=main_section
31. Group ICC, Kartsonaki C. Characteristics and outcomes of an international cohort of 400,000 hospitalised patients with Covid-19 [Internet]. medRxiv; 2021 [citato 13 giugno 2022]. pag. 2021.09.11.21263419. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.11.21263419v1>
32. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 29 ottobre 2020;383(18):1757–66.
33. Shafran N, Shafran I, Ben-Zvi H, Sofer S, Sheena L, Krause I, et al. Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger

- predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep.* 16 giugno 2021;11(1):12703.
34. da Silva Ramos FJ, de Freitas FGR, Machado FR. Sepsis in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: how often and how severe? *Current Opinion in Critical Care.* ottobre 2021;27(5):474–9.
 35. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 | *Nature Medicine* [Internet]. [citato 2 giugno 2022]. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
 36. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [citato 17 giugno 2022]. Disponibile su: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
 37. CDC. People with Certain Medical Conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citato 22 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
 38. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(1).
 39. Risk factors and risk groups [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citato 22 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>
 40. Kim HJ, Hwang H, Hong H, Yim JJ, Lee J. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic. *Sci Rep.* 7 maggio 2021;11(1):9784.

41. Salute M della. Test diagnostici, contact tracing, isolamento e autosorveglianza [Internet]. [citato 4 giugno 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=244#7>
42. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19 [Internet]. [citato 4 giugno 2022]. Disponibile su: <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
43. Medicines usable for treatment of COVID-19 disease [Internet]. [citato 11 giugno 2022]. Disponibile su: <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
44. COVID-19: Respiratory care of the nonintubated hypoxemic adult (supplemental oxygen, noninvasive ventilation, and intubation) - UpToDate [Internet]. [citato 15 giugno 2022]. Disponibile su: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation?sectionName=Oxygenation%20targets&topicRef=127429&anchor=H301509741&source=see_link#H301509741
45. André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine*. 30 gennaio 2003;21(7-8):593-5.
46. Meslé MMI, Brown J, Mook P, Hagan J, Pastore R, Bundle N, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(47).
47. Eroglu B, Nuwarda RF, Ramzan I, Kayser V. A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 1 gennaio 2022;10(1).

48. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *The Lancet*. 2021;397(10272).
49. EMA. COVID-19 vaccines: authorised [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 5 giugno 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised>
50. Bok K, Sitar S, Graham BS, Mascola JR. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity*. 2021;54(8).
51. EpiCentro. Piano nazionale di vaccinazione COVID-19 [Internet]. [citato 17 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-piano-vaccinazione>
52. Istituto Superiore di Sanità. Istituto Superiore di Sanità Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione. Italia 27/12/2020 – 31/01/2022. Nota tecnica. Istituto Superiore di Sanità;
53. Governo Italiano - Report Vaccini Anti Covid-19 [Internet]. [citato 6 giugno 2022]. Disponibile su: <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>
54. Zhu F, Althaus T, Tan CW, Costantini A, Chia WN, Chau NVV, et al. WHO international standard for SARS-CoV-2 antibodies to determine markers of protection. *The Lancet Microbe*. 1 febbraio 2022;3(2):e81–2.
55. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*. 25 maggio 2020;11(1):29.

56. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 8 luglio 2021;21(1):663.
57. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet*. 17 luglio 2021;398(10296):223–37.
58. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2 luglio 2020;24(1):389.
59. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J Turner R, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. ottobre 2020;147:104390.
60. Mielke N, Johnson S, Bahl A. Fully Vaccinated and Boosted Patients Requiring Hospitalization for COVID-19: an Observational Cohort Analysis [Internet]. *medRxiv*; 2022 [citato 7 giugno 2022]. pag. 2022.01.05.22268626. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.22268626v1>
61. Bahl A, Johnson S, Maine G, Garcia MH, Nimmagadda S, Qu L, et al. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. *Lancet Reg Health Am*. dicembre 2021;4:100065.
62. d'Arminio Monforte A, Tavelli A, De Benedittis S, Bai F, Tincati C, Gazzola L, et al. Real World Estimate of Vaccination Protection in Individuals Hospitalized for COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 1 aprile 2022;10(4):550.

63. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. dicembre 2020;10(2):020503.
64. Muthukrishnan J, Vardhan V, Mangalesh S, Koley M, Shankar S, Yadav AK, et al. Vaccination status and COVID-19 related mortality: A hospital based cross sectional study. *Med J Armed Forces India*. luglio 2021;77(Suppl 2):S278–82.
65. Balachandran S, Moni M, Sathyapalan DT, Varghese P, Jose MP, Murugan MR, et al. A comparison of clinical outcomes between vaccinated and vaccine-naive patients of COVID-19, in four tertiary care hospitals of Kerala, South India. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 1 gennaio 2022;13:100971.
66. Whittaker R, Kristofferson AB, Salamanca BV, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, et al. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 giugno 2022;28(6):871–8.
67. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA*. 23 novembre 2021;326(20):2043–54.
68. Teran-Tinedo JR, Gonzalez-Rubio J, Najera A, Castany-Faro A, Contreras M de las N, Garcia IM, et al. Clinical characteristics and respiratory care in hospitalized vaccinated SARS-CoV-2 patients. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 giugno 2022 [citato 6 giugno 2022];48. Disponibile su: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00183-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00183-3/fulltext)

69. Benítez ID, Batlle J de, Torres G, González J, Gonzalo-Calvo D de, Targa ADS, et al. Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 1 luglio 2022 [citato 7 giugno 2022];18. Disponibile su: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(22\)00116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(22)00116-8/fulltext)
70. Mamo C, Dalmaso M, Quarta D, Catozzi D, Cigliano F, Pompili E, et al. Durata dell'isolamento dei casi COVID-19 nella prima ondata epidemica in una ASL della Città Metropolitana di Torino. *BEN* [Internet]. 2021 [citato 10 giugno 2022]; Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/ben/2021/3/isolamento-casi-covid-19-torino>
71. Macedo A, Gonçalves N, Febra C. COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol.* maggio 2021;57:14–21.
72. EpiCentro. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia [Internet]. [citato 11 giugno 2022]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>